

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3–4' грудень 2013 (41–42)

Періодичність: 4 рази на рік
Заснований у вересні 2003 року
УДК 612.11/.16(05)

Кровообіг та гемостаз
Науково-практичний журнал

Засновники

Державна установа «Інститут геронтології
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»;
Українська асоціація «Мікроциркуляція,
гемореологія, тромбоутворення»

Рекомендовано до друку

Вченою радою Державної установи
«Інститут геронтології АМН України»
(протокол № 9 від 22.11.2013 р.)

Журнал внесено до переліку фахових видань
з медичних наук, Постанова Президії ВАК
України. Протокол № 3-05/7 від 30.06.2004 р.,
перелік 14

Літературний редактор

Т.І. Борисова

Дизайн та верстка

О.В. Авдєєнко

Видавець

Українська асоціація «Мікроциркуляція,
гемореологія, тромбоутворення»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

Тел.: +38 (044) 431-05-29,

Факс: +38 (044) 432-86-77

E-mail: vshatilo@ukr.net

http: //www.circhem.org.ua

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.

Ум. друк. арк. 17,44. Зам. №14.

Надруковано в

ТОВ «АЯКС ПРІНТ»

04074, м. Київ, вул. Бережанська, 4

Кровообіг та гемостаз
Кровообращение и гемостаз
Circulation and haemostasis

Науково-практичний журнал

Головний редактор

О.В. Коркушко

Заступники головного редактора

В.Ю. Жаринова, В.Б. Шатило

Редакційна колегія

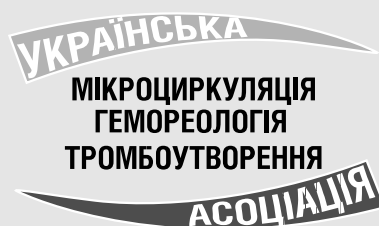
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисюк	(Україна)
О.С. Гавриш	(Україна)
В.С. Гуревич	(Росія)
Г.А. Ігнатенко	(Україна)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутаї	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
О.М. Пархоменко	(Україна)
Є.В. Ройтман	(Росія)
Ю.М. Сіренко	(Україна)
В.О. Шумаков	(Україна)

Відповідальний секретар О.В. Бондаренко

У вільному доступі журнал можна знайти за посиланням: <http://www.circhem.org.ua>
www.nbuv.gov.ua



Відповідальність за добір та ви-
кладення фактів у статтях несуть
автори, за зміст рекламних мате-
ріалів – рекламодавці

Усі права стосовно опублікованих
статей належать видавцю. Передрук
можливий за згоди редакції та з
посиланням на джерело

До друку приймаються наукові мате-
ріали, що відповідають вимогам до
публікацій, викладеним у даному
виданні

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило До 105-ї річниці з дня народження академіка Дмитра Федоровича Чеботарева	5	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко, В.О. Іщук, С.С. Наскалова, І.А. Антонюк-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан ендотелію у людей середнього та літнього віку	78
О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецька, К.Н. Ігрунова, Б.Ф. Яковлев, І.А. Самоць, Ю.А. Мазаєва Вплив пентоксифіліну на показники гемоваскулярного гомеостазу, центральної гемодинаміки, рівень маркерів запалення і вираженість апоптозу у пацієнтів похилого віку з ІХС	22	О.М. Біловол, І.І. Князькова Адреномедулін: біологічні властивості та участь в патогенезі післяінфарктної серцевої недостатності	87
В.Є. Кондратюк Диференційна діагностика артеріальної гіпертензії	28	Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, В.Г. Гавриляк, К.І. Молдованова Зміна реологічних параметрів крові у хворих на нейроциркуляторну дистонію	94
В.В. Кузнєцов, Д.В. Шульженко, Л.А. Лівшиц, Н.В. Ларіна Особливості структури біоелектричної активності головного мозку у хворих, які перенесли інсульт, з різними варіантами поліморфізму гена eNOS	43	Г.Д. Радченко, Ю.Н. Сіренко, О.О. Торбас, С.Н. Кушнір, А.С. Доброход Порівняння ефективності комбінацій лозартан+гідрохлоротіазид і бісопролол+гідрохлоротіазид у пацієнтів з помірною та важкою артеріальною гіпертензією: результати 6-місячного дослідження ЕЛІЗА	99
О.О. Яковлева, Т.М. Маслоїд Оцінка впливу комплексної базисної та гіпотензивної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень, коморбідному з гіпертонічною хворобою, на кардіореспіраторну систему	53	Л.Г. Воронков Хронічна серцева недостатність у пацієнтів похилого віку	107
О.М. Ковальова, І.В. Ситіна Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та показники біоенергетичного процесу у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу	59	Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош Артеріальна гіпертензія в старості та асоційовані з нею гіпер-гіпотензивні стани	112
О.М. Радченко, З.М. Кіт Ефекти урсодезоксихолевої кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням	65	О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко Вплив курсового застосування кардіоаргініну на судинорухову функцію ендотелію у пацієнтів старше 60 років з гіпертонічною хворобою	122
А.М. Шевельок Ремодельовання лівого шлуночка як чинник ризику рецидивів фібриляції передсердь	68	І.А. Антонюк-Щеглова, О.В. Бондаренко Ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою	132
Н.Ю. Резніченко Корекція порушень мікроциркуляції шкіри у чоловіків зрілого віку із псоріазом	74	О.К. Кульчицький, Р.І. Потапенко, С.М. Новикова, В.М. Швець Особливості змін системи оксиду азоту за дії переривчастої гіпоксії у щурів різного віку	138
		Ювілей академіка Олега Васильовича Коркушка	147

СОДЕРЖАНИЕ

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило К 105-й годовщине со дня рождения академика Дмитрия Федоровича Чеботарева	5	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко, В.А. Ищук, С.С. Наскалова, И.А. Антонюк-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук Влияние инсулинорезистентности на функциональное состояние эндотелия у людей среднего и пожилого возраста	78
О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецкая, К.Н. Игрунова, Б.Ф. Яковлев, И.А. Самоць, Ю.А. Мазаева Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптоза у пациентов пожилого возраста с ИБС	22	А.Н. Беловол, И.И. Князькова Адреномедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности	87
В.Е. Кондратюк Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии	28	Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, Е.И. Молдованова Изменение реологических параметров крови у больных с нейроциркуляторной дистонией	94
В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко, Л.А. Лившиц, Н.В. Ларина Особенности структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших инсульт, с различными вариантами полиморфизма гена eNOS	43	А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, А.С. Доброход Сравнение эффективности комбинаций лозартан+гидрохлоротиазид и бисопролол+гидрохлоротиазид у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного исследования ЭЛИЗА	99
О.А. Яковлева, Т.Н. Маслоед Оценка влияния комплексной базисной и гипотензивной терапии при хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с гипертонической болезнью, на кардиореспираторную систему	53	Л.Г. Воронков Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста	107
О.Н. Ковалева, И.В. Сытина Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа	59	Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния	112
Е.М. Радченко, З.М. Кит Эффекты урсодезоксихолевой кислоты у больных с артериальной гипертензией и ожирением	65	О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко Влияние курсового применения кардиоаргинина на сосудодвигательную функцию эндотелия и тромбоцитарный гемостаз у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью	122
А.Н. Шевелёк Ремоделирование левого желудочка как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий	68	И.А. Антонюк-Щеглова, Е.В. Бондаренко Эффективность применения мелатонина у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью	132
Н. Ю. Резниченко Коррекция нарушений микроциркуляции кожи у мужчин зрелого возраста с псориазом	74	О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова, В.М. Швец Особенности изменений оксида азота под действием прерывистой гипоксии у крыс разного возраста	138
		Юбилей академика Олега Васильевича Коркушко	147

CONTENTS

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo
**To the 105th anniversary of Academician
Dmitry Fedorovich Chebotarev**

O.V. Korkushko, V.Yu. Zharinova, L.A. Bodretskaya,
K.N. Igrunova, V.B. Yakovlev, I.A. Samots, Yu.A. Mazaev
**Effects of pentoxifylline on hemovascular
homeostasis, central hemodynamic,
level of inflammation markers and apoptosis
in elderly patients with IHD**

V.E. Kondratiuk
Differential diagnosis of arterial hypertension

V.V. Kuznetsov, D.V. Shulzhenko, L.A. Livshits, N.V. Larina
**The structure features of the bioelectric
activity of the brain in stroke patients
with different variants
of the eNOS gene polymorphism**

O.A. Yakovleva, T.N. Masloyd
**Assessing the impact of a comprehensive
baseline and antihypertensive therapy on the
cardiorespiratory system in patients with
chronic obstructive pulmonary disease,
comorbid with hypertension**

O.N. Kovalyova, I.V. Sytina
**Hypertrophy of left ventricular
myocardium and bioenergy state in patients
with hypertensive disease associated with type 2
diabetes mellitus**

O.M. Radchenko, Z.M. Kit
**Effects of ursodeoxycholic acid in patients
with arterial hypertension and obesity**

A.M. Shevelyok
**Left ventricle remodeling as a risk factor
of atrial fibrillation recurrence**

N.Yu. Reznichenko
**The correction of violations of microcirculation in male
patients of mature age with psoriasis**

O.V. Korkushko, V.B. Shatylo, O.V. Bondarenko, V.O. Ishchuk,
S.S. Nascalova, I.A. Antoniuk-Shcheglova, V.P. Chizhova,
N.S. Naumchuk
**Effect of insulin resistance on endothelial function
in middle-aged and elderly people** 78

A.N. Belovol, I.I. Knyazkova
**Adrenomedullin: biological properties and involvement
in postinfarction heart failure pathogenesis** 87

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.G. Gavrilyak,
E.I. Moldovanova
**Change of blood rheology in patients with
neurocirculatory dystonia** 94

A.D. Radchenko, Y.N. Sirenko, E.A. Torbas, S.N. Kushnir,
A.S. Dobrokhod
**Comparative effectiveness of fixed dose combination
losartan + hydrochlorothiazide versus
bisoprolol+hydrochlorothiazide in patients
with moderate-to-severe arterial hypertension:
results of 6-month ELIZA trial** 99

L.G. Voronkov
Chronic cardiac failure in elderly patients 107

L.M. Yena, V.O. Artemenko, V.A. Yarosh
**Arterial hypertension in the elderly and associated
hyper-hypotensive states** 112

O.V. Korkushko, G.V. Duzhak, V.B. Shatilo, E.V. Bondarenko
**Effect of course treatment with cardioarginine on
endothelium vascular motor function in patients over 60
with hypertensive disease** 122

I.A. Antoniuk-Shcheglova, O.V. Bondarenko
**Melatonin efficacy in treatment of elderly patients
with arterial hypertension** 132

O.K. Kulchitsky, R.I. Potapenko, S.N. Novikova, V.M. Shvets
**Change of nitrogen oxide under intermittent
hypoxia in rats of different age** 138

74 The jubilee of Academician Oleg Vasilievych Korkushko 147

УДК 612. 67 (092)

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило*Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев*

К 105-й годовщине со дня рождения академика Дмитрия Федоровича Чеботарева

Это рассказ об Учителе, выдающемся Ученем, Педагоге, организаторе геронтологии и гериатрии в СССР, добром, скромном, глубоко порядочном и в то же время требовательном и принципиальном Человеке, о его интересном и неповторимом творческом пути.

Дмитрий родился 17 сентября 1908 г. четвертым, самым младшим ребенком в семье. Дошкольные годы прошли в обстановке благополучия, родительской любви и заботы. Время учебы во Второй киевской гимназии (впоследствии преобразована в семилетнюю трудовую школу) пришлось на смутное революционное время, когда в городе часто происходили вооруженные столкновения между различными противоборствующими силами. Отец через два года после революции ушел из госпиталя и отказался от унижительной мизерной пенсии, рассчитывая на частную практику, которой просто не оказалось из-за обнищания населения. Семья мерзла от холода и голодала, на протяжении нескольких лет проживая в помещении, где не было ни отопления, ни воды, ни света.

Жизненные трудности заставляют детей взрослеть гораздо раньше, и уже в седьмом классе Дмитрий решил продолжить учебу, заняться медициной. Выбор будущей профессии предопределило то, что отец, Федор Николаевич, был военным врачом, организовал и длительное время возглавлял стоматологическую амбулаторию в Киевском военном госпитале. Молодой человек решил пойти по стопам отца.

Однако с получением медицинского образования возникли серьезные трудности. В те годы поступающие в вузы делились на три категории: из рабочих, крестьян и служащих. Для последних высшее образование было практически закрыто. Отец – врач, значит, «из служащих». Условием для поступающего в высшее учебное заведение было наличие рабочего стажа. Чтобы его получить, Дмитрий в 1925 г., в возрасте 17 лет, уехал в поселок Свиса, расположенный в 12 км от станции Хутор-Михайловский, где более года работал подсобным рабочим на небольшом механическом заводе. Позже стал помощником электромонтера, отвечающего за телефонную связь с Хутором Михайловским. Условия жизни и работы были очень плохими. Были и опасные ситуации, когда при восстановлении телефонной связи Дмитрий мог замерзнуть, но его спас случай. К тому же, по признанию самого Дмитрия Федоровича, на фоне других рабочих он выглядел

«белой вороной». Тем не менее постепенно к молодому человеку начинают присматриваться, продвигают по служебной лестнице и принимают в профсоюз металлистов.

В 1928 г., получив такой бесценный жизненный опыт, Чеботарев возвращается в Киев, с полной уверенностью, что рабочий стаж позволит ему наконец-то осуществить свою мечту. Однако правила приема ужесточились: кроме рабочего стажа, необходимо было иметь «правильное» социальное происхождение, которое он не мог изменить. После того как Дмитрий сдал все предметы, кроме политологии, на «отлично», ему отказывают в приеме в институт.

Не теряя надежды, Д.Ф. Чеботарев устраивается в Киевскую службу скорой помощи и постоянно находится в разъездах. Успевает посещать курсы иностранных языков, по окончании которых получает диплом переводчика. Тяга к научной деятельности прослеживалась уже тогда. Вторая попытка поступления в медицинский институт оказалась успешной, и в 1929 г. Д.Ф. Чеботарев стал студентом.

Учеба в медицинском институте не была тяжелой для Дмитрия, он достаточно легко осваивал предметы. Но при построении социалистического общества каждый был ответственен не только за свои знания, но и за знания своих товарищей. Существовавший в то время бригадный метод обучения предусматривал следующий принцип: если студент из бригады не сдает предмет, бригадир не ставит положительную оценку. Поэтому Д.Ф. Чеботареву приходилось не только учиться самому, но и «натаскивать» отстающих в бригаде. Те, кто поступал в институт, были либо фельдшерами с большим стажем работы, либо рабочей молодежью, недостаточно подготовленной для учебы в высших учебных заведениях. Но и с этой задачей будущий ученый справился.

В институте преподавали замечательные клиницисты и ученые: Николай Дмитриевич Стражеско, Вадим Николаевич Иванов, Алексей Петрович Крымов и др. В студенческие годы Д.Ф. Чеботарев заинтересовался рентгенологией и работал в группе профессора А.Я. Богаевского. В будущем ему очень пригодились полученные знания и выданная профессором справка о том, что молодой специалист полностью готов к работе заведующим рентгеновским кабинетом.

Институтские годы пришлось на период Голодомора в Украине. В это время (в 1932–1933 гг.) всех студентов



Дмитрий Чеботарев, выпускник киевской трудовой школы, 1924 г.

медицинского института направляли организовывать пункты распределения питания. Тот, кто посылал делать прививки от оспы голодным детям, не думал о том, как отреагирует на них ослабленный детский организм. Зачастую царапинка на плече у изможденного голодом ребенка превращалась в гнойный нарыв. Воспоминания об этом тяжелом периоде у Дмитрия Федоровича сохранились на всю жизнь.

Возвратившись в институт, Д.Ф. Чеботарев успешно сдает выпускные государственные экзамены. Преподаватели старались помочь студентам, которые вместо положенных четырех лет отучились только два с половиной. Но это не относилось к Дмитрию Федоровичу, председатель комиссии академик Н.Д. Стражеско задавал ему сложные вопросы по различным направлениям медицины и, как оказалось, не напрасно. Выдающийся ученый разглядел способности к науке у студента и рекомендовал его для поступления в аспирантуру. Однако мест было мало, и беспартийного отличника направляют в Черниговскую область, где его ставят перед выбором: выполнение обязанностей «ночного» редактора в газете «Большовик» и место в Институте физиотерапии им. В.В. Воровского или работа в самом дальнем районе Черниговщины. Мечтая стать ученым, Дмитрий соглашается на первое.

С современных позиций тяжело оценить ситуацию, в которой оказался Д.Ф. Чеботарев. По сути, научной работой он не мог заниматься, так как с 21.00 до 9.00 выполнял

работу редактора, а затем – врачебную работу в институте. Времени не оставалось даже для сна, не говоря уже о научной деятельности.

Следует также напомнить о том, что в этот период начинаются репрессии. Допущенная в газете ошибка могла стоить свободы или жизни. После двух лет работы в таких условиях повестка в военкомат становится для него спасением, ведь это – повод для увольнения. Во время медицинского осмотра у Дмитрия Федоровича обнаружили остаточные явления пневмонии и дали отсрочку на шесть месяцев. И он использует такую возможность для поступления в аспирантуру.

Период обучения в аспирантуре был плодотворным для приобретения опыта и как врача, и как ученого. Под руководством профессора В.Н. Иванова Дмитрий Федорович работает над диссертацией «Дивертикулы пищеварительного тракта» (1938 г.), защищает ее и получает ученую степень кандидата наук. В личной жизни также происходят изменения – он женится на студентке 4-го курса медицинского института Тамаре Ивановне Шитковской.

Война застала Дмитрия Федоровича в Гаграх, где к тому времени он был главным врачом санатория «Украина». Именно здесь он впервые начинает задумываться о проблемах старения и обсуждает вопросы долго-



Дмитрий Чеботарев, аспирант кафедры терапии КИУВ, 1936 г.

жительства с видными учеными того времени – академиками А.А. Богомольцем и В.П. Филатовым.

Военные годы снова резко прерывают его только начавшую налаживаться жизнь и вносят свои трагические коррективы. Конечно, ни о какой науке в это время не могло быть и речи. Чеботарев работает в окружном военном госпитале г. Тбилиси заведующим рентгенологическим отделением, так как специалистов его уровня в этой области медицины катастрофически не хватало. При этом условия работы и жизни были крайне тяжелыми. На работе он испытывал постоянное эмоциональное давление со стороны людей, пытавшихся всеми возможными способами избежать службы в армии. Кроме того, радиационная защита была недостаточной и часто, чтобы сделать правильное заключение, приходилось жертвовать собственным здоровьем: из-за отсутствия рентгеновской пленки он подолгу изучал рентгенологическую картину непосредственно на экране аппарата. Средств к существованию в семье катастрофически не хватало, когда госпиталь перевели на финансирование города и семью Чеботаревых лишили военных пайков и надбавок. В этот период, в возрасте девяти месяцев, умирает дочь. Однако, несмотря на тяжелые обстоятельства, Д.Ф. Чеботарев не опускает руки и продолжает работу в медицине в надежде возобновить когда-нибудь свою научную деятельность.

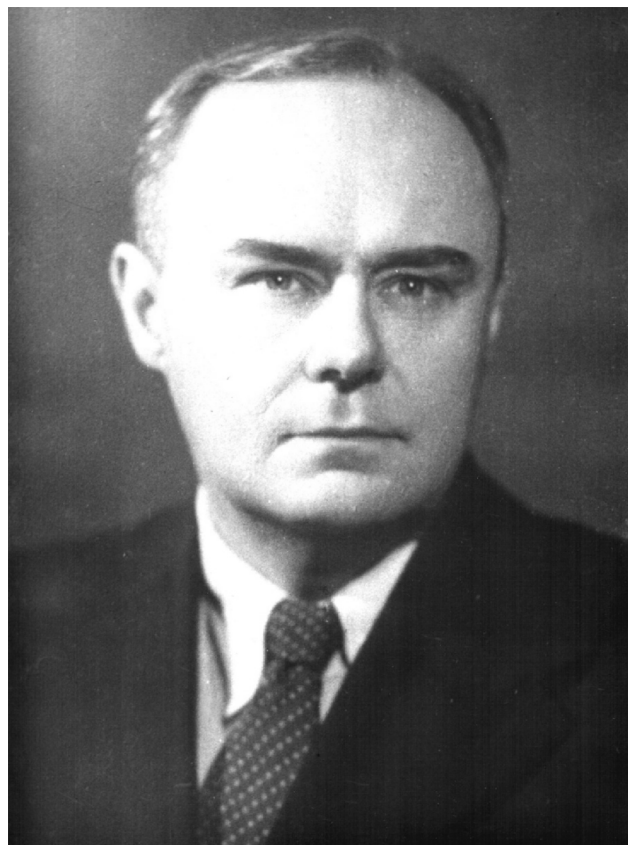
Еще до войны у Дмитрия Федоровича была мечта поступить в докторантуру к выдающемуся ученому и врачу академику Н.Д. Стражеско. И вот в 1944 г. он получает ответ на свои письма от самого Николая Дмитриевича о возможности обсудить тему предстоящей научной работы, но для этого надо было встретиться в Киеве. Несмотря на разруху и отсутствие пассажирских перевозок, Д.Ф. Чеботарев с большим трудом попадает в Киев и встречается с академиком Н.Д. Стражеско, с которым они обсуждают тему диссертации о влиянии метеорологических условий на состояние сердечно-сосудистой системы у пожилых людей.

Весной 1945 г. Дмитрий Федорович переезжает в Киев и поступает на работу в Институт клинической физиологии, который возглавлял академик А.А. Богомольц. Несмотря на то, что тема диссертации была уже определена, ее пришлось изменить, так как необходимых метеорологических наблюдений в то время не проводили, а это являлось основой работы.

В 1950 г. была завершена работа над докторской диссертацией на тему «Гипертензивный синдром беременных». Дмитрий Федорович глубоко и всесторонне разрабатывал вопросы патологии внутренних органов при беременности, изучал изменения различных видов обмена и функций сердечно-сосудистой системы и почек при беременности с физиологическим и патологическим течением. Два года потребовалось для того, чтобы академики Н.Д. Стражеско и В.Н. Иванов смогли ознакомиться с диссертацией и внести свои дополнения. После этого состоялась успешная защита диссертационной работы с присвоением ученой степени доктора медицинских наук (1953).

В 1952 г. Д.Ф. Чеботарев становится заместителем директора по научной работе Института клинической медицины. В 1955 г. проходит по конкурсу на должность заведующего кафедрой терапии № 1 Киевского института усовершенствования врачей. Это была нелегкая деятельность, требовавшая больших усилий и навыков педагогической работы с врачами, которые уже имели значительный опыт практической работы. Приблизительно в это же время Дмитрий Федорович становится главным терапевтом Министерства здравоохранения Украины. От этой должности он категорически отказывался три раза, так как понимал, что тогда времени на научную деятельность и преподавание будет недостаточно. Тем не менее, руководство министерства в лице В.Д. Братуса сочло необходимым убедить его занять эту должность.

В этот период (1957–1958 гг.) началась организация Института геронтологии АМН СССР. Решение о создании института было принято 16 мая 1957 г. коллегией Министерства здравоохранения СССР. Вслед за этим возник вопрос, в какой республике следует организовать такой институт. В Украине вопросами геронтологии уже занимались академики А.А. Богомольц и Н.Д. Стражеско. В 1938 г. ими была организована экспедиция в Абхазию для клинического и биохимического обследования долгожителей. В 1938 г. в Киеве они провели первую в мире конференцию по проблемам старения. Поэтому Коллегия МЗ СССР в мае 1957 г. приняла решение об организации в 1958 г. в Киеве Научно-исследовательского института



Профессор Д.Ф. Чеботарев, зав. кафедрой терапии № 1 КИУВ, главный терапевт МЗ УССР, 1955 г.

геронтологии и экспериментальной патологии АМН СССР. 5 мая 1958 г. был опубликован соответствующий приказ министра здравоохранения СССР.

Понять, почему Дмитрий Федорович пришел к тому, чтобы начать изучение процессов, происходящих при старении, несложно. Это связано с тем, что 50–60-е годы прошлого столетия – период, когда терапевтическая наука и медицина стали развиваться в различных направлениях. Геронтология хоть и не была в тот период молодой наукой (ей уже исполнилось 100 лет), но реальных достижений и знаний в этом направлении было крайне мало. Учитывая страстный интерес Дмитрия Федоровича ко всему новому, выбор был предreshен. Несмотря на свою занятость, он принимал активное участие в организации Института геронтологии и экспериментальной патологии в Киеве. Сначала работал в нем на добровольных началах, а затем – руководителем клинического отдела.

В 1961 г. Д.Ф. Чеботарев по просьбе первого директора Института академика Н.Н. Горева занял должность директора единственного в Советском Союзе Института геронтологии, в том же году он становится членом-корреспондентом АМН СССР по специальности «терапия».

Следует отметить, что этого Дмитрий Федорович смог добиться, будучи беспартийным, что было в те годы практически невозможно. «До сих пор удивляюсь тому, как, будучи беспартийным, стал директором института. Пройдя немалый жизненный путь, считаю, что это было не просто везение, а результат постоянного труда. Все свои обязанности я всегда выполнял старательно, добросовестно, поскольку они мне были приятны» – из воспоминаний Д.Ф. Чеботарева.

К руководству институтом он пришел через три года после его создания. В то время сформировался и был укомплектован кадрами только экспериментальный отдел. Клиники и клинического отдела фактически не было, как и гигиенического отдела. Дмитрий Федорович понимал, что для решения поставленных задач институту необходимы все три направления – экспериментальное, клиническое и гигиеническое. Предстояла большая организационная работа.

Для полноценной деятельности научно-исследовательскому институту нужны были хорошие здания, аппаратура, кадры, правильно определенная тематика. Все эти вопросы встали перед новым директором и требовали интенсивной деятельности.

За время работы директором Института Дмитрий Федорович проявил себя не только как ученый, но и как талантливый организатор. Под его руководством проектируются и строятся новые корпуса научного учреждения, увеличивается коллектив сотрудников, вводятся новые направления, привлекаются ведущие специалисты страны, активно развивается международное сотрудничество. В это же время при институте создается и налаживается работа Всесоюзной проблемной комиссии и Научного совета АМН СССР по геронтологии и гериатрии. Проводится координация научных исследований в СССР по гериатрии. Кроме того, с Институтом геронтологии интенсивно и плодотворно сотрудничает

научно-медицинское общество геронтологов и гериатров, которое организовывало и осуществляло съезды, пленумы, конференции, семинары.

Результатом этого стало международное признание достижений советских ученых в области геронтологии, а кульминационной точкой – проведение 9-го Международного конгресса геронтологов в Киеве. Примечательно то, что данное событие могло и не состояться в Киеве, будь вместо Д.Ф. Чеботарева другой человек, учитывая настороженность многих представителей западных стран в отношении СССР и период холодной войны между социалистическим лагерем и развитыми капиталистическими странами. 8-й конгресс проводился в 1969 г. в Вашингтоне. На заседании Международной ассоциации геронтологов (МАГ) встал вопрос о том, где проводить следующий конгресс. Дмитрий Федорович пошел на риск и предложил Киев. Многие члены президиума отнеслись к этому предложению скептически, но, как оказалось, напрасно. После того как представители МАГ побывали с инспекцией и убедились в возможности проведения столь крупного международного мероприятия, была назначена точная дата и местом проведения стал г. Киев.

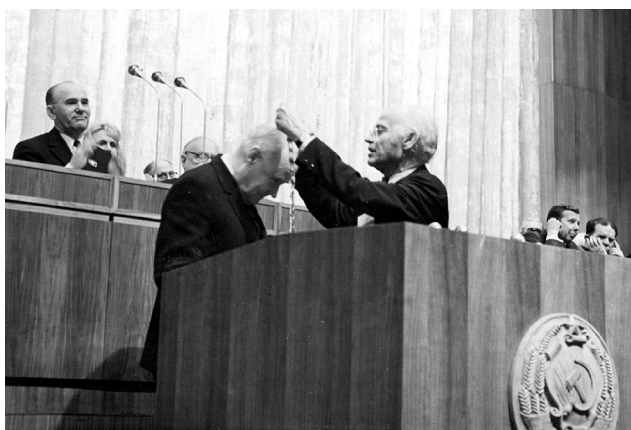
Риск был в том, что Дмитрий Федорович принял решение практически самостоятельно, тогда как все правила того времени требовали обсуждать подобные вопросы на уровне правительства и Центрального комитета партии. И этот шаг мог негативно отразиться на его трудовой деятельности.

По возвращении в Киев Д.Ф. Чеботарев обратился к министру здравоохранения СССР Б.В. Петровскому с просьбой поддержать идею проведения Международного конгресса в Украине. Борис Васильевич с большим пониманием отнесся к этому предложению и направил соответствующее ходатайство в Центральный Комитет КПСС. Согласие было получено, и вскоре началась подготовка к проведению научного форума, чрезвычайно важного для развития отечественной геронтологии.

9-й конгресс геронтологов открылся 2 июля 1972 г. во Дворце «Украина». С приветственной речью выступили председатель оргкомитета, заместитель Председателя Совета Министров УССР академик Петр Тимофеевич Тронько, председатель горисполкома Киева В.А. Гусев. Президент МАГ профессор Натан Шок официально передал полномочия новому президенту ассоциации академику Д.Ф. Чеботареву, вручив ему цепь – символ президентства.

По данным регистрационной комиссии, на 6 июля 1972 г. было зарегистрировано 2630 человек, из них 1607 – зарубежных участников из 8 социалистических и 35 капиталистических стран, а также 1023 советских участника. Из капиталистических стран Европы присутствовали 612 человек, из стран Америки – 640 человек, в том числе 547 из США, из Азии – 110, из Австралии – 50 человек. Присутствовали также 30 почетных гостей Конгресса – ведущих геронтологов мира.

Благодаря организаторскому таланту и титаническим усилиям Д.Ф. Чеботарева, а также помощи коллектива Института 9-й Международный конгресс геронтологов был проведен на самом высоком уровне. Об этом сви-



Президент Международной ассоциации геронтологов профессор Н. Шок передает цепь (символ президентства МАГ) академику Д.Ф. Чеботареву, 2 июля 1972 г.

детельствовало множество восхищенных отзывов. В Киев съехались специалисты-геронтологи со всего мира, контакты с которыми в дальнейшем продолжались многие годы. Это был звездный час Дмитрия Федоровича, апогей его стараний и упорства в достижении цели. Избрание Д.Ф. Чеботарева президентом МАГ стало признанием его высокого авторитета в мире.

После конгресса началась новая страница в жизни и деятельности Д.Ф. Чеботарева. Он проводил большую работу по усовершенствованию, планированию и координации научных исследований уже в масштабах всей стра-



Президент Международной ассоциации геронтологов (1972-1975) академик Д.Ф. Чеботарев, Киев, 7 июля 1972 г.

ны как председатель проблемной комиссии по геронтологии и гериатрии АМН СССР. На протяжении многих лет был редактором «Большой медицинской энциклопедии» по разделу геронтологии и гериатрии, назначался научным руководителем международных проектов. Авторитет Д.Ф. Чеботарева как ученого и организатора науки был поистине огромен как в нашей стране, так и за рубежом. Он поддерживал тесную связь с выдающимися учеными-современниками — Н. Шоком, Р. Батлером, Ф. Бурльером, А. Комфортом, Ф. Верцаром, В. Доберауэром и многими другими.

Многогранная деятельность Дмитрия Федоровича как директора института, ученого, педагога и врача была неразрывно связана с коллективом Института геронтологии. Большую помощь ему в этом оказывали О.В. Коркушко, В.В. Фролькис, Г.М. Бутенко, Н.Б. Маньковский, В.В. Безруков, Е.Г. Калиновская, Н.К. Витте, Е.П. Подрушняк, А.В. Токарь, Ю.Г. Григоров, В.И. Западнюк, К.Г. Саркисов, А.Я. Минц, Е.И. Стеженская, Н.Н. Сачук, заместитель директора по хозяйственной части А.О. Тергулов и многие другие.

Благодаря большой научной и организационной деятельности акад. Д.Ф. Чеботарева, работе всего коллектива института в конце 60-х — начале 70-х годов сформировалась его структура, которая в основном сохранилась до настоящего времени. В последние десятилетия изменилось название некоторых лабораторий и отделов, однако основные отделы и главные направления деятельности института остались прежними, что очень важно для дальнейшего развития геронтологии.

С именем академика Д.Ф. Чеботарева связано становление геронтологических исследований в СССР и Украине, создание гериатрии как нового раздела медицинской науки и новой медицинской специальности.

В научной деятельности Д.Ф. Чеботарев руководствовался глубоким пониманием необходимости развития экспериментальной, клинической и социально-гигиенической геронтологии, акцентировал внимание на объединяющих исследованиях в этих направлениях и, главное, на внедрении теоретических достижений в медицинскую практику. В одной из дискуссий на эту тему он привел меткое высказывание выдающегося мыслителя Востока XIII в. Саади: «Кто учился наукам и не применяет их, похож на того, кто вспахал, но не сеет». Д.Ф. Чеботарев «пахал» основательно и «сеял» щедро.

Идеи и традиции научных школ академиков А.А. Богомольца и Н.Д. Стражеско определили основные направления развития Института геронтологии в период его руководства академиком Д.Ф. Чеботаревым. Было сохранено и упрочено ведущее значение биологии старения, привлечено внимание к клинко-физиологическому направлению геронтологических исследований, постоянно поддерживалось стремление к комплексному изучению экспериментальных, клинических, гигиенических и социальных аспектов проблемы.

С самого начала организации Института геронтологии (1958 г.) в его структуру вошло отделение возрастных изменений внутренних органов, которое возглавил профес-

сор Чеботарев, в то время заведующий кафедрой терапии № 1 Киевского института усовершенствования врачей и председатель Ученого совета Министерства здравоохранения УССР. Вначале штат отделения был представлен одним научным сотрудником и лаборантом, которые, в связи с отсутствием у Института собственной клиники, в течение нескольких лет работали в приспособленном помещении больницы водников. Как полноценное научное подразделение отделение начало функционировать с 1964 г., когда был введен в эксплуатацию первый клинический (геронтологический) корпус Института.

Учитывая широкую тематику отделения, которая включала не только исследование возрастных изменений внутренних органов при старении, но и комплексное решение актуальных вопросов патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ассоциированной с возрастом патологии, в 1969 г. было принято решение переименовать его в отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов. До 1978 г. отдел возглавлял академик АМН СССР Д.Ф. Чеботарев, а с 1978 г. по настоящее время им руководит его ученик – академик АМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, член-корреспондент Российской АМН, профессор, лауреат Государственных премий УССР (1984) и Украины (1997, 2003) Олег Васильевич Коркушко.

Для полувековой истории развития отдела характерны фундаментальные исследования в области изучения процессов физиологического и ускоренного старения человека, механизмов формирования наиболее распространенной патологии внутренних органов, разработки методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, почек, нарушений липидного, углеводного и водно-электролитного обмена, вопросов возрастной клинической фармакологии. Благодаря многогранному та-

ланту академика Д.Ф. Чеботарева впервые в СССР была создана большая научная школа клинических геронтологов и терапевтов-гериатров, которая представлена 22 докторами и 80 кандидатами медицинских наук.

Многие годы отдел функционировал в комплексе с другими клиническими отделами и лабораториями Института – с целью наиболее полного обследования людей разного возраста, наблюдения у них постепенно развивающихся возрастных изменений при физиологическом старении и при патологических процессах. Такая установка определялась тем, что возрастные изменения функциональных систем являются важной предпосылкой физической и психической ранимости, снижения адаптации и развития болезней у людей пожилого и старческого возраста. Для глубокого и всестороннего изучения были избраны сердечно-сосудистая и дыхательная системы, пищеварительный тракт, почки, механизмы нейроэндокринной регуляции, некоторые виды обмена веществ.

Основные направления исследований в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов включали изучение возрастных закономерностей функционирования физиологических систем в старости, особенностей патогенеза, диагностики, лечения заболеваний внутренних органов у пожилых и старых людей, разработку подходов к диагностике и профилактике ускоренного старения человека.

Для решения научных задач, стоявших перед отделом, большую работу осуществляли ученики Д.Ф. Чеботарева и О.В. Коркушко – доктор медицинских наук, профессор Е.Г. Калиновская, возглавившая в 1972 г. кафедру геронтологии и гериатрии Киевского института усовершенствования врачей; заместитель директора по научной работе доктор медицинских наук К.Г. Саркисов; главные врачи клиники института кандидаты мед. наук В.И. Дже-

Таблица 1

Достижения школы академика Д.Ф. Чеботарева по основным направлениям научной деятельности

Результаты развития направления	Возрастная клиническая физиология и патология сердечно-сосудистой системы	Возрастная клиническая физиология и патология дыхательной системы	Возрастная клиническая физиология и патология системы пищеварения и обмена веществ	Ускоренное старение: диагностика, профилактика, коррекция	Возрастная клиническая физиология и патология почек
Монографии, руководства, пособия, учебники	15	3		4	
Выполнено диссертаций в т.ч. докторских кандидатских	60 13 47	13 2 11	15 4 11	9 3 6	5 2 3
Диссертации по физиологии по патологии	20 40	6 7	10 5	6 3	1 4
Патенты и авторские свидетельства	33	12	3	8	
Методические рекомендации и информационные письма	51	4	3	9	
Выполнено научно-исследовательских работ	51	17	18	8	4

майло, В.П. Терещенко, Г.П. Федько; профессора Л.А. Иванов, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская, А.Н. Коваленко, доктора мед. наук Ю.Т. Ярошенко, Д.Н. Котко, М.И. Асинова, А.В. Писарук, кандидаты мед. наук В.И. Молотков, Д.М. Якименко, В.В. Галака, П.А. Орлов, А.А. Белый, И.А. Антонюк-Щеглова, Н.Д. Чеботарев, В.А. Ищук, Л.А. Бодрецкая, В.П. Чинова и многие другие.

В отделе проведены исследования, результаты которых важны для понимания механизмов старения человека, развития возрастной клинической физиологии, клинической фармакологии, клинической геронтологии, различных разделов гериатрии. В связи с этим необходимо кратко остановиться на основных результатах научной деятельности академика Д.Ф. Чеботарева и сотрудников отдела.

Обследование практически здоровых людей в возрасте от 20 до 89 лет, а также долгожителей позволило охарактеризовать возрастные изменения всех звеньев сердечно-сосудистой системы при физиологическом старении, включая биоэлектрическую активность сердца, его сократительную способность, центральную и внутрисердечную гемодинамику, состояние крупных артериальных сосудов, терминального кровообращения на уровне микроциркуляции. Представлена подробная характеристика основных функциональных показателей системы кровообращения для каждого десятилетия жизни, что имеет практическое значение для разграничения собственно возрастных и патологических изменений, а также для разработки методов определения функционального возраста сердечно-сосудистой системы.

В результате проведенных исследований установлено, что основными структурными изменениями при старении в крупных артериальных сосудах являются склеротическое уплотнение их внутренней оболочки, атрофия мышечного слоя, уменьшение количества эластических и увеличение содержания коллагеновых волокон. Вследствие этого уменьшается эластичность и растяжимость сосудистой стенки, развивается ее ригидность. Возрастная перестройка происходит также в капиллярной сети – уменьшается количество функционирующих капилляров, утолщается их базальная мембрана, уменьшается диаметр пор, снижается активность пиноцитоза. Эти из-

менения приводят к уменьшению интенсивности транскапиллярного обмена, нарушают кислородное снабжение тканей, способствуя формированию гипоксических состояний в старости.

При проведении большого цикла научных исследований выявлено закономерное снижение сократительной способности миокарда при старении, что связано не только с морфологическими изменениями сердечной мышцы, но и с возрастными изменениями механизмов регуляции сердечной деятельности – нарушением хроноинотропной зависимости и закона Франка – Старлинга. У физиологически стареющих людей отмечено понижение положительного инотропного эффекта катехоламинов и адренергических стимуляторов. С повышением частоты сердечных сокращений у пожилых и старых людей недостаточно увеличивается сократительная способность миокарда, нарушается его диастолическое расслабление. При нагрузочных пробах относительно быстро истощаются компенсаторные механизмы, поддерживающие сердечный выброс, снижаются функциональные резервы миокарда. Кроме того, получены убедительные доказательства ухудшения функции автоматизма синусного узла при старении, что предрасполагает к более частому развитию его дисфункции у больных пожилого и старческого возраста.

Изучение системной и регионарной гемодинамики при старении в условиях нормального и повышенного артериального давления показало, что возрастное уменьшение объемного кровотока, отражая, с одной стороны, уменьшение гемодинамического обеспечения органов и тканей, с другой стороны, является приспособительной реакцией сердечного выброса в условиях повышения общего сосудистого сопротивления.

С возрастом нарушаются механизмы регуляции кровотока в сосудистых бассейнах головного мозга, сердца, почек, нижних конечностей. Нарушение регуляции регионарного кровообращения, усиление его зависимости от уровня центрального кровотока в значительной мере определяют учащение с возрастом кардиocereбральных клинических синдромов.

Проведенные под руководством Д.Ф. Чеботарева исследования свидетельствуют о том, что характерным для процесса старения, особенно его ускоренного варианта, является ограничение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и организма в целом. Это находит свое отражение в снижении показателей максимальной физической работоспособности и экономичности функционирования кислород-транспортной системы организма, в ухудшении качества регуляции. При старении изменяются переходные процессы функционирования сердечно-сосудистой системы, увеличиваются периоды вбрасывания и восстановления после стрессовых воздействий, ухудшается снабжение тканей кислородом в условиях мышечной работы. Об этом свидетельствуют более раннее включение анаэробных механизмов энергообеспечения в процессе физической нагрузки, снижение уровня порога анаэробного обмена, рост кислородного долга после мышечной работы. Показано, что



Академик Д.Ф. Чеботарев с сотрудниками отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, 1980 г.

главную роль в возрастном снижении максимальной физической работоспособности играют изменения максимальной производительности системы транспорта кислорода, отмечающиеся как на этапе внешнего дыхания и газообмена, так и на этапе доставки кислорода к тканям.

С учетом особенностей реакции людей старших возрастных групп на физическую нагрузку разработаны принципы оптимизации и индивидуализации аэробных тренировок по интенсивности, продолжительности и частоте занятий. Оптимальным стрессовым воздействием для пожилых людей является нагрузка, соответствующая уровню порога анаэробного обмена. Установлено, что физические тренировки, начатые даже в пожилом возрасте, замедляют темп возрастных изменений организма и повышают максимальную физическую работоспособность. Направленность влияния физических тренировок в большинстве случаев противоположна направленности возрастных изменений органов и систем при старении. Получило подтверждение предположение о том, что оптимальная двигательная активность является эффективным средством профилактики ускоренного старения.

В ряде других исследований показано, что ограничение диапазона адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы является следствием таких возрастных изменений автономной нервной регуляции, как ослабление парасимпатических влияний и относительное преобладание симпатических, нарушение механизма барорефлекторной регуляции, ослабление бета-адренергических механизмов регуляции сердечной деятельности на фоне преобладания альфа-адренергических влияний на сосуды. Наряду с возрастным ослаблением нервных влияний повышается чувствительность сердечно-сосудистой системы к гуморальным факторам регуляции – катехоламинам, ацетилхолину, гистамину и др. Перечисленные изменения нейрогуморальной регуляции способствуют избыточному и более продолжительному повышению артериального давления при стрессовых нагрузках.

Установлены существенные изменения при старении в эндокринной системе: секреция одних гормонов повышается, других – значительно снижается. Так, у пожилых и старых людей значительно повышены уровни в крови гормонов гипофиза – АКТГ, вазопрессина, пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, соматотропного и тиреотропного гормонов. В то же время в старости существенно снижается концентрация в крови гормонов периферических желез – тестостерона, эстрадиола, прогестерона, тироксина, трийодтиронина. Разнонаправленные изменения секреции гормонов происходят в коре надпочечников (повышение кортизола и снижение альдостерона) и паращитовидных железах (снижение уровня кальцитонина и повышение уровня паратгормона).

На основании результатов проведенных исследований была сформулирована концепция о том, что возрастные изменения секреции эндокринных желез способствуют развитию в старости гипертонической болезни и атеросклероза. Действительно, с возрастом повышается кон-

центрация в крови гормонов, обладающих сосудосуживающим действием – АКТГ, вазопрессина, пролактина, СТГ и ТТГ, кортизола, паратгормона, тромбосана, простагландина $F_{2\alpha}$. При распределении гормонов в зависимости от их влияния на липидный обмен выявлено существенное повышение концентрации в крови гормонов антилипидического действия – фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, паратгормона, тромбосана. В то же время уровень гормонов-стимуляторов липолиза изменялся разнонаправленно – повышалась концентрация АКТГ, СТГ, ТТГ, кортизола, снижался уровень половых гормонов и гормонов щитовидной железы.

Выполнен большой цикл исследований по изучению возрастных изменений суточных ритмов сердечно-сосудистой системы и автономной нервной регуляции. Отмечено, что для физиологического старения характерным является уменьшение амплитуды этих ритмов, рассогласование суточных ритмов, инверсия ритмов, т.е. развивается возрастная десинхронизация, который приводит к снижению адаптационных возможностей организма в старости. Доказано, что эти нарушения связаны с ослаблением барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы, с ухудшением мелатонинобразующей функции эпифиза. В то же время физические и интервальные нормобарические гипоксические тренировки, начатые в пожилом возрасте, оказывают благоприятное влияние на механизмы автономной нервной регуляции, способствуют нормализации суточных ритмов сердечно-сосудистой системы у пожилых людей. Другим подходом, который позволил проводить эффективную коррекцию нарушенных при старении суточных ритмов, оказалась хронотерапия с использованием низких (физиологических) доз мелатонина в вечернее время или применение пептидных препаратов эпифиза в утренний период суток.

При анализе возрастных изменений системы гемокоагуляции у людей старших возрастов были отмечены повышение тромбогенного потенциала крови, снижение ее фибринолитической активности, ограничение адаптационных возможностей функциональной системы при стрессовых воздействиях. Установлено зависимое от возраста повышение вязкости крови и агрегационной активности тромбоцитов, снижение деформируемости и заряда мембран эритроцитов, что приводит к усилению их агрегационной способности. Указанные изменения реологических показателей крови особенно отчетливо выявлялись при жировой нагрузке или после введения адреналина. Все эти факторы, наряду с возрастными изменениями сосудистой стенки, нарушениями функционального состояния эндотелия и гемодинамики, predisposing к более частому развитию тромбоэмболических осложнений у людей пожилого возраста, особенно при сердечно-сосудистой патологии.

В 70-е годы, еще задолго до выяснения роли инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии метаболического синдрома, в работах сотрудников отдела было доказано, что с возрастом снижается толерантность к углеводам, уменьшается биологическая активность ин-

сулина, повышается уровень в крови контринсулярных гормонов. Нарушение толерантности к углеводам способствует росту заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа в пожилом возрасте, а также приводит к формированию нарушений липидного обмена – дислипотеидамий, которые и в старости остаются одним из значимых факторов риска развития атеросклероза и ИБС.

В исследованиях, выполненных под руководством Д.Ф. Чеботарева, установлено, что процесс старения сопровождается характерными изменениями легочной вентиляции и газообмена. При этом наиболее важными из них являются следующие: ограничение диапазона функциональных возможностей дыхательной системы при гипоксии, гиперкапнии, физической нагрузке. Обнаружены неблагоприятные изменения структуры общей емкости легких, увеличение дыхательного мертвого пространства, снижение эластичности легких и бронхиальной проходимости, неравномерность вентиляции, несоответствие вентиляции и кровотока в легких, уменьшение поверхности диффузии со снижением диффузионной способности легких. Итогом научного направления явилась выдвинутая концепция развития гипоксии при старении, в основе которой лежат сложные многозвеньевые механизмы. В результате возрастных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, с одной стороны, снижается кислородное обеспечение тканей, с другой – нарушается использование поступающего в ткани кислорода, т.е. сочетаются элементы гипоксической, циркуляторной и тканевой гипоксии. В ответ на гипоксию в пожилом возрасте, как и в молодом, развиваются компенсаторные реакции – повышается активность симпатико-адреналовой системы, увеличивается вентиляция легких, повышается частота сердечных сокращений и артериальное давление, происходит централизация кровообращения, усиливается отдача кислорода гемоглобином в капиллярах. Однако у людей старшего возраста эти приспособительные изменения не в состоянии обеспечить полноценную потребность тканей в кислороде при стрессовых нагрузках. В связи с этим при старении снижается устойчивость организма к гипоксии – падает порог переносимости гипоксической нагрузки, развивается более выраженная артериальная гипоксемия и тканевая гипоксия. В последних работах сотрудников отдела были внесены дополнительные данные для понимания механизмов снижения устойчивости к гипоксии в пожилом возрасте. Это – недостаточный вентиляционный ответ на недостаток кислорода, снижение эффективности газообмена в легких вследствие нарушения диффузионной способности и равномерности вентиляции, уменьшение эффективности газообмена в тканях в результате возрастных изменений микроциркуляции и дисфункции эндотелия, недостаточный гемодинамический ответ на гипоксию и др.

Полученные результаты послужили обоснованием для целенаправленного поиска путей повышения устойчивости к гипоксии людей пожилого возраста. Комплексные исследования в процессе многолетнего наблюдения за большими контингентами здоровых лиц и пациентов с

ИБС позволили доказать высокую эффективность и безопасность курсового применения интервальных нормобарических гипоксических тренировок (ИНГТ). Разработанные с учетом индивидуальных реакций организма на гипоксию, ИНГТ оказывают комплексное благоприятное влияние на организм людей пожилого возраста. Они повышают его устойчивость к гипоксии (растет порог переносимости гипоксии), расширяют диапазон адаптационно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, улучшают микроциркуляцию и функциональное состояние эндотелия сосудов, повышают физическую работоспособность, способствуют нормализации суточных ритмов сердечно-сосудистой системы и автономной нервной регуляции. У пожилых больных курсовое применение ИНГТ приводило к уменьшению клинических проявлений стенокардии напряжения, существенному повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению частоты и продолжительности ишемии миокарда в течение суток. Другим подходом к повышению устойчивости к гипоксии в пожилом возрасте, как показали результаты проведенных исследований, является курсовое назначение препаратов-антигипоксантов, которые улучшали процессы анаэробного обмена (милдронат, L-карнитин).

В течение многих лет под руководством Д.Ф. Чеботарева выполнялись комплексные работы по оценке морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка у здоровых людей разного возраста. В результате этих исследований выявлены разнонаправленные изменения структуры и функции секреторных клеток при старении. Наряду с процессами дезорганизации и деструкции, в секреторных клетках отмечены изменения компенсаторного характера – гиперплазия и гипертрофия сохранившихся структурных элементов. Несмотря на возрастные изменения, оставшиеся функционально активными железы слизистой оболочки желудка способны в известной мере компенсировать нарушения функционирования других клеток, обеспечивая тем самым нормальный процесс пищеварения в старости. В то же время необходимо отметить более высокую истощаемость функциональных возможностей обкладочных клеток у людей пожилого и старческого возраста, что особенно отчетливо проявляется при двойном пентагастриновом тесте: повторное введение пентагастрина у молодых людей вызывало дальнейшее увеличение ответной реакции, тогда как у пожилых этого не наблюдалось.

Снижение функциональных возможностей обкладочных клеток с возрастом подтверждается и серией опытов с использованием химического раздражителя. Так, при проведении двойного щелочного теста лишь у людей старше 60 лет значительно увеличивалось время восстановления интрагастрального pH. Изменения нервной регуляции секреторной функции желудка проявляются снижением роли условно- и безусловно-рефлекторных воздействий в формировании секреторного ответа. В обоих случаях снижается стимулирующий эффект воздействий, секреция носит более монотонный характер, снижается переваривающая способность желудочного

сока, о чем свидетельствует также уменьшение выработки пепсина в процессе старения.

Логическим продолжением этих исследований были длительные 10-летние наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудка и ее секреторной функции при физиологическом старении. В итоге отмечено, что у людей без патологии желудка с возрастом достоверно снижается лишь базальный объем желудочной секреции, а показатели секреции, стимулированной гистамином, достоверно не изменяются. Это свидетельствует о достаточно высоких функциональных возможностях секреторного аппарата желудка в условиях физиологического старения.

Учитывая традиции выдающихся отечественных ученых И.И. Мечникова и А.А. Богомольца, в исследованиях которых большое внимание уделялось вопросам борьбы с преждевременной старостью, Д.Ф. Чеботарев большое значение придавал разработке проблемы ускоренного старения человека. Были выявлены и изучены внешнесредовые и эндогенные факторы риска его развития, охарактеризована их роль в формировании ассоциированной с возрастом патологии. Разработаны и внедрены методики определения парциального функционального возраста сердечно-сосудистой и дыхательной систем, системы автономной нервной регуляции.

Проведенные научные разработки позволили развить концепцию В.В. Фролькиса о существовании различных синдромов ускоренного старения, что следует учитывать при проведении профилактических мероприятий. В качестве потенциальных геропротекторов были исследованы новокаин, декамевит, квадевит, ундевит, тканевые препараты (взвесь и экстракт плаценты, спленин), пептидные препараты (тималин, эпителин), метаболитические комплексы, мелатонин и другие. На основании изучения их эффективности предложены схемы дифференцированного применения как при ускоренном старении, так и в качестве базисной терапии у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

В результате совместных исследований с сотрудниками Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Российской АМН (директор – чл.-кор. РАМН В.Х. Хавинсон) получены веские доказательства эффективности курсового и длительного применения пептидных препаратов пинеальной и вилочковой желез у людей пожилого возраста с ускоренным развитием процессов старения организма. Долгосрочное применение тималина и эпителина привело к устойчивому улучшению субъективного состояния при отсутствии каких-либо побочных эффектов. Одновременно замедлился темп развития возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, уменьшился ее функциональный возраст, устойчиво повысилась физическая работоспособность, улучшилось гемодинамическое обеспечение физической нагрузки, возросла интенсивность тканевого кислородного обмена. Длительное применение пептидных и тканевых препаратов способствовало улучшению липидного

состава крови, оказывало нормализующее воздействие на обезвреживающую способность печени.

После 3-летнего применения пептидного препарата эпителина проводилось длительное наблюдение за больными, в период которого они получали препараты базисной терапии ИБС. По данным 15-летнего наблюдения в группе больных, которые раньше получали эпителин, были живы 66,7%, тогда как в группе сравнения – только 40% пациентов. Это свидетельствует об улучшении течения и отдаленного прогноза ИБС у больных пожилого возраста под влиянием пептидного препарата эпителина.

Значительное внимание в проведенных исследованиях уделялось выяснению роли возрастных изменений мелатонинобразующей функции эпифиза в развитии процессов старения и возраст-зависимой патологии. Показано, что при физиологическом старении уменьшается выработка мелатонина ночью и нарушается суточный ритм концентрации мелатонина в крови. Вследствие этих изменений нарушаются суточные ритмы организма, его адаптационные возможности, прежде всего устойчивость к стрессовым воздействиям, физическая и умственная работоспособность, повышается уровень артериального давления, ухудшаются показатели углеводного и липидного обмена. У пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, артериальная гипертензия) отмечено еще более значительное снижение ночной выработки мелатонина эпифизом, что свидетельствует о вовлечении железы в патогенез этих заболеваний. Кратковременное (2–4 нед) и более длительное применение (3–6 мес) малых доз мелатонина оказывало благоприятное влияние на нарушенные функции стареющего организма – улучшился суточный профиль артериального давления, повысилась физическая и умственная работоспособность, возросла устойчивость сердечно-сосудистой системы в условиях психоэмоционального напряжения, наблюдались благоприятные изменения липидного и углеводного обмена, уменьшилась инсулинорезистентность, улучшалось функциональное состояние эндотелия. Полученные результаты открывают перспективу дальнейшего исследования геропротекторных свойств мелатонина у людей с ускоренным типом старения.

Значительная часть научных разработок Д.Ф. Чеботарева посвящена изучению возрастных особенностей клинической фармакологии сердечных гликозидов, мочегонных, антиангинальных и антиаритмических препаратов у пожилых и старых людей. Установлено, что возрастные изменения фармакокинетики связаны с ухудшением всасывания, нарушением распределения и биотрансформации препаратов, замедлением их выведения из организма. На основании этих разработок сформулированы общие принципы гериатрической фармакотерапии.

Долговременные наблюдения за пожилыми здоровыми людьми и пациентами с ИБС показали, что с возрастом в развитии заболевания возрастает значимость артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, недостаточной физической активно-

сти, роль психоэмоционального стресса, избыточной массы тела, повышенного потребления соли. В то же время устранение либо уменьшение влияния этих факторов оказывает положительное влияние на течение заболевания даже у больных пожилого возраста.

Отмечено, что в патогенезе ИБС у людей старше 60 лет существенная роль принадлежит возрастным изменениям в системе свертывания крови. Ее повышенная активность наряду с ослаблением фибринолитических свойств крови, усилением агрегационной способности тромбоцитов и изменениями сосудистой стенки (эндотелиальная дисфункция) способствуют образованию внутрисосудистых тромбоцитарных агрегатов. Благоприятным фоном для развертывания патогенетической цепи ИБС служат возрастные изменения автономной нервной регуляции, напряжение гипоталамо-надпочечниковой системы, повышенная активность симпатико-адреналовой системы. У больных пожилого возраста с ИБС наблюдаются более выраженные, по сравнению со здоровыми людьми, нарушения барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы, которые приводят к неблагоприятным изменениям суточных ритмов артериального давления и других показателей. Более того, у этих больных установлена связь между патологическими изменениями суточных ритмов показателей автономной регуляции и развитием ишемии миокарда. Особенно отчетливо эта связь прослеживалась в утренний период суток, когда пик частоты и длительности ишемии миокарда совпадал со снижением парасимпатического тонуса и повышением симпатической активности. Нормализация нарушенных суточных ритмов благодаря вечернему приему мелатонина привела к существенному снижению частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда в ночное и утреннее время суток.

Значительное внимание в исследованиях сотрудников отдела уделялось оценке различных факторов в дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза у пожилых больных с хронической ИБС. Отмечена важная роль дисфункции эндотелия, активации свободнорадикального окисления, воспалительных и аутоиммунных реакций, изменения соотношения отдельных классов жирных кислот. Установлена зависимость длительности ишемии миокарда от таких нарушений гемоваскулярного гомеостаза, как ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов и снижение деформируемости эритроцитов, выраженность локальных воспалительных реакций. С учетом полученных результатов предложен дифференцированный подход к назначению препаратов, способствующих стабилизации гемоваскулярного гомеостаза – дезагрегантов, ингибиторов АПФ, статинов, препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

На основании многолетних наблюдений охарактеризованы особенности клинических проявлений хронической ИБС, острого инфаркта миокарда, недостаточности кровообращения в пожилом и старческом возрасте. Усовершенствованы подходы к диагностике ИБС с использованием физических нагрузок, дипиридамовой пробы,

чреспищевой стимуляции предсердий. Изучена эффективность основных классов антиангинальных и гиполипидемических препаратов, разработаны показания и схемы их использования у больных пожилого возраста, даны рекомендации по применению физических нагрузок в программах комплексной реабилитации.

На протяжении нескольких десятилетий в отделе разрабатывается актуальная проблема нарушений сердечного ритма, так как они являются одной из главных причин преждевременной смерти людей пожилого возраста. Поэтому изучение возрастных предпосылок и механизмов развития аритмий, совершенствование подходов к их диагностике и медикаментозной терапии имеет важное значение для гериатрической кардиологии. В этом направлении определена роль нарушений автономной нервной регуляции, электролитного дисбаланса, ишемии миокарда в развитии электрической нестабильности миокарда. Отмечена связь нарушений ритма сердца с ослаблением парасимпатических и барорефлекторных влияний, преобладанием симпатической активности, повышением чувствительности миокарда к катехоламинам, со снижением содержания калия и магния в кардиомиоцитах, с гипертрофией миокарда, со снижением сократительной и диастолической функции левого желудочка, а также другими факторами. На основании изучения клинической эффективности и безопасности различных классов антиаритмических препаратов, возрастных особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики предложены рекомендации по дифференцированной медикаментозной терапии нарушений сердечного ритма (экстрасистолии, пароксизмальной и постоянной мерцательной аритмии) у больных пожилого и старческого возраста. Обоснована необходимость учета индивидуальных особенностей автономной нервной регуляции деятельности сердца при выборе антиаритмических препаратов, что позволило существенно повысить их эффективность, уменьшить частоту побочных эффектов и аритмогенного действия.

Углубленное изучение клинической эффективности и особенностей действия различных групп антигипертензивных средств у пожилых и старых людей позволило не только сформулировать основные принципы патогенетически обоснованной гипотензивной терапии и тактики контроля повышенного артериального давления, но и выработать рекомендации по дифференцированному применению основных групп антигипертензивных препаратов. Всесторонне исследовано влияние современных ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов на состояние микроциркуляторного русла, суточные ритмы вегетативной нервной системы и артериального давления, функциональное состояние эндотелия сосудов, кислородное обеспечение тканей, что позволило дополнить существующие представления о механизмах их терапевтической эффективности и расширить показания к применению у пожилых пациентов с гипертонической болезнью.

В большом цикле работ выяснена роль возрастных изменений дыхательной системы при старении в разви-

тии ее патологии. Именно в пожилом и, особенно, старческом возрасте создаются предпосылки для развития легочной патологии: менее эффективное и более напряженное функционирование дыхательной системы, ухудшение бронхиальной проходимости, нарушение дренажной функции бронхов, ограничение подвижности грудной клетки, снижение эластичности легочной ткани, неравномерность легочной вентиляции, уменьшение васкуляризации легких, артериальная гипоксемия и гиперкапния, нарушение кислородного снабжения тканей. На основании изучения эффективности различных бронхолитических препаратов был предложен дифференцированный подход к их назначению у пожилых больных с хроническим обструктивным бронхитом, в котором учитываются индивидуальные особенности суточных ритмов бронхиальной проходимости. Разработана система комплексной реабилитации, которая включает методы лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики и медикаментозного лечения.

В области гериатрической гастроэнтерологии исследованы особенности развития, диагностики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных пожилого возраста. Отмечено, что высокая частота инфицирования *H. pylori* не объясняет полностью механизм формирования язв у людей пожилого возраста, у которых значительная роль принадлежит нарушениям нейрогуморальной регуляции желудочной секреции, ухудшению трофики и защитных механизмов слизистой оболочки, снижение ее кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла. С использованием методики суточной рН-метрии исследованы возрастные особенности суточных ритмов кислотообразующей функции желудка, что имеет важное практическое значение для оптимизации режимов питания и применения современных антисекреторных препаратов.

Итогом многолетних исследований, выполненных под руководством академика Д.Ф. Чеботарева и его учеников, явились 22 монографии, 15 руководств, пособий и учебников для врачей и среднего медицинского персонала, 56 патентов и авторских свидетельств, несколько десятков глав в руководствах и справочниках, более 1050 статей в журналах, 63 методические рекомендации и информационные писем. За период функционирования отдела прошли обучение более 180 клинических ординаторов и более 80 аспирантов, на рабочих местах сотрудниками отдела подготовлены около 300 специалистов.

Столь значительные достижения стали возможными благодаря преемственности нескольких поколений ученых, разрабатывавших те или иные научные направления, благодаря хорошо организованной работе коллектива единомышленников – научных сотрудников, врачей, аспирантов, клинических ординаторов, медицинских сестер, лаборантов, инженеров.

В Институте геронтологии в период его руководства Д.Ф. Чеботаревым существовала атмосфера доброжелательности и в то же время требовательности, которая способствовала проявлению творческих способностей каждого сотрудника.

Работать в коллективе, регулярно встречаться с известным во всем мире выдающимся ученым, который кроме достоинств обладал и с полной отдачей использовал свои лучшие человеческие качества – высочайшую культуру, тактичность, выдержку и терпение – это стало судьбоносным событием в жизни многих уже зрелых и начинающих исследователей. Требовательность к себе и окружающим, научная щедрость и гуманность всегда удивляли многих людей, которые общались с Д.Ф. Чеботаревым и впоследствии стали его соратниками. Дмитрий Федорович умел не только выслушать мнение начинающего исследователя в процессе дискуссии, но и доброжелательно, без назиданий, расставить нужные акценты, выделить основные направления решения вопроса. Такой подход придавал сил в выполнении поставленной задачи, служил стимулом в становлении личности будущего ученого.

Таблица 2

**Основные достижения научной школы академика
Д.Ф. Чеботарева (1960–2013 гг.)**

Государственные премии УССР и Украины	3
Премия им. С.П. Боткина Российской АМН	1
Премия им. Н.Д. Стражеско НАН Украины	1
Премия им. Д.Ф. Чеботарева НАН Украины	2
Монографии	22
Руководства, пособия, учебники	15
Выполненные и защищенные диссертации, в т.ч. докторские кандидатские	102 22 80
Патенты и авторские свидетельства	56
Методические рекомендации и информационные письма	63
Статьи в научных журналах, в том числе за рубежом	1050 135
Научные и научно-практические конференции, симпозиумы	52
Выполнено научно-исследовательских работ	92

Д.Ф. Чеботарев был всегда внимателен при обсуждении любых вопросов, не любил долгих, бесцельных разговоров. Когда он видел, что дискуссия становится малопродуктивной, но все еще продолжается, тихо вставал и уходил. Когда спор явно затягивался, он вновь подходил и, тактично вступив в разговор, четко определял основные пути решения проблемы. Всегда давал возможность высказаться каждому, по-доброму, терпеливо относился ко всем выступающим. Его интеллигентность, которая удивительным образом сочеталась с принципиальностью, приводила к тому, что дискуссии всегда заканчивались дружелюбно и с учетом высказанных мнений принимались обоснованно правильные решения, к которым он умело подводил участников в конце заседания.

В отделе, которым руководил Д.Ф. Чеботарев, всегда присутствовало настроение творческого поиска, оно питало неизменное желание работать. Это во многом



Д.Ф. Чеботарев с учениками у памятника А.А. Богомольцу.
Институт геронтологии, 1985 г.

определялось деликатной по форме, но творческой по сути настойчивостью руководителя в достижении научных целей, его заботливым и одновременно требовательным вниманием к работе каждого сотрудника. У Д.Ф. Чеботарева был редкий дар выслушивать любое мнение и при необходимости поддержать как его автора, так и предлагаемое им решение. Дмитрий Федорович всегда был на передних рубежах науки, и все новое в области геронтологии он стремился творчески переосмыслить, совершенствовать и внедрить. Использование новых методов исследований, самых современных подходов к выполнению научных работ всегда поддерживалось и поощрялось. Он приучал коллег к самостоятельному творческому поиску. Поэтому так много среди его учеников талантливых ученых и прекрасных врачей.

Коллектив жил в плодотворной атмосфере доброжелательности, взаимопомощи, человеческой порядочности. Но все это не исключало и здоровой научной конкуренции. Каждый стремился не только выполнить поставленную задачу, но и внести свой вклад в определение дальнейших направлений, эффективно участвовать в их осуществлении. Праздники и дни рождения отмечали вместе. Это был единый, дружный коллектив. И эта атмосфера в определяющей степени формировалась благодаря особенностям стиля работы и характера Д.Ф. Чеботарева.

Хотелось также отметить удивительные человеческие качества академика Д.Ф. Чеботарева. Он был строгим, но

в то же время по-отечески добрым и внимательным к каждому сотруднику, старался всегда понять человека, помочь ему как при решении сложных научных задач и организационных вопросов, так и в трудных житейских ситуациях. Мудрость, взвешенность суждений и действий, честность и прямота помогали наладить внутренний, душевный контакт с большинством коллег, которые в дальнейшем становились единомышленниками.

Д.Ф. Чеботарев считал важнейшим условием научного успеха работу в коллективе единомышленников, когда каждый лично заинтересован в успехе общего дела и глубоко осознает, что его собственные достижения во многом обосновываются усилиями коллег. Идея коллективного единомыслия на уровне исполнения научных задач после всестороннего обсуждения господствовала в Институте. Да и сама постановка задачи, выработка метода и тактики решения той или иной научной проблемы осуществлялись также коллегиально – через специальные рабочие группы, своеобразные «круглые столы» с намеченной схемой работы над проблемой – знаменитым чеботаревским «древом», многочисленные «ветви» которого, «разрастаясь» в определенной последовательности и обозначая уже известные и лишь предполагаемые составляющие единого целого, логически выводили к обоснованному результату. Все это, естественно, сопровождалось нередко бурными и затяжными дискуссиями, которые, как уже упоминалось, мастерски «разруливал» Д.Ф. Чеботарев, умело сосредотачивая внимание сотрудников на том, что вырисовывалось как первостепенно важное. Его подход синтезировать многообразие мнений объединял людей, давал им возможность почувствовать и осознать свою личную сопричастность к жизни Института.

Трудно найти определение для характеристики отношения Дмитрия Федоровича к людям независимо от их служебного положения или научного авторитета. Естественная демократичность и глубокий гуманизм, которые проявлялись как в большом, так и в малом, составляли его сущность как личности, ученого и руководителя. К примеру, при всей своей организованности и четкости в работе он решительно пренебрегал установленной формой приемных дней и часов для сотрудников. Считал, что их проблемы, которые не решаются без участия директора, нельзя откладывать. При рассмотрении вопросов, касающихся производственных или житейских трудностей, он не указания давал, а тактично подводил подчиненных к поиску наиболее правильного выхода из положения, причем делал это так деликатно, что они чувствовали себя соавторами принятого решения.

Приказывать не любил. Обладая удивительной способностью быстро оценивать деловые качества и характер людей, он обосновывал, почему именно этому сотруднику поручается исполнение важного задания. При таком подходе, основанном на вере в человека и уважении к нему, не выполнить задание было просто невозможно. Когда же такое, как явление редкостное, все же случалось, Дмитрий Федорович тщательно разбирался в причинах и, если находил их неуважительными, с огорчением за-

ключал: «этого от Вас не ожидал...». Конечно, такой работник на серьезное задание в ближайшем будущем рассчитывать уже не мог. Однако скоропалительные административные решения в подобных случаях не принимались, предоставлялась возможность подумать, «поработать над ошибками», достичь успеха на другом участке.

Тех, кто знал Д.Ф. Чеботарева ближе, поражала и одновременно восхищала еще одна особенность его характера. За внешним обликом мягкого, воспитанного человека, никак не идя вразрез, а, скорее, будучи естественной составной частью его глубокой интеллигентности, скрывалась большая энергия мужества. И энергия эта характеризовалась целенаправленным действием в защиту истины, справедливости. Будучи уверенным в правоте дела, имеющего принципиальное значение, Дмитрий Федорович мог ринуться за него в бой, невзирая на явный, так сказать, перевес в «весовой категории» своего оппонента. Сила его убежденности в истине, весомость аргументов, смелость, напористость и бескорыстность позиции, как правило, преодолевали любые препятствия.

Припоминается такого рода эпизод. В уже далеком 1984 г. Д.Ф. Чеботарев, доктор мед. наук К.Г. Саркисов и проф. О.В. Коркушко были приглашены по линии научного сотрудничества в Югославию. Командировка задумывалась как специализированная – каждый в соответствии с достигнутым научным уровнем должен был выполнить определенный объем работы. Но проф. О.В. Коркушко в выезде отказали. Причем сделано это было в серьезной инстанции, в которую, как тогда шутили, входили с собственным мнением, а выходили с непоколебимым мнением партии. Против этого «мнения» рядовой гражданин был, конечно же, бессилен. Однако Д.Ф. Чеботарев решительно не согласился с информацией из имеющегося на О.В. Коркушко «досье» и твердо настоял на получении разрешения на выезд. В то время это был пример настоящего гражданского мужества. Подобное было в жизни нашего коллеги Ю.Т. Ярошенко, которого за какую-то житейскую провинность намеревались исключить из КПСС. Это навсегда закрыло бы ему путь в науку. Решительная, смелая позиция Д.Ф. Чеботарева в райкоме партии не только спасла репутацию человека, но и пополнила ряды сотрудников талантливым ученым – Ю.Т. Ярошенко успешно защитил кандидатскую и докторскую диссертации.

Немаловажную роль в становлении Института как флагмана отечественной геронтологии Дмитрий Федорович отводил установлению тесных научных связей с учеными из республик Советского Союза и, конечно, с зарубежными коллегами. Несмотря на то, что в последние годы его директорства финансирование науки ухудшилось, научные контакты с зарубежными учреждениями продолжались благодаря высокому международному авторитету Д.Ф. Чеботарева, который всецело разделял мнение знаменитого физика Резерфорда о том, что «наука интернациональна, и для ее прогресса совместная работа народов существенна, как и совместная работа отдельных ученых». Особенно плодотворным было сотрудничество с учеными Болгарии, ГДР, КНДР, Венгрии, США.

Прекрасные качества академика Д.Ф. Чеботарева как человека, ученого и руководителя вызвали искреннее уважение, производили сильное впечатление на людей. Многие отечественные и зарубежные ученые с большим удовольствием и даже восторгом вспоминали встречи с ним на научных форумах. Их привлекали удивительная доброжелательность, тактичность и отзывчивость этого человека.

За период с 1962 по 1988 г. Д.Ф. Чеботарев побывал в 72 зарубежных командировках в 19 странах мира, расположенных на трех континентах. Поездки за рубеж проходили по нескольким направлениям. Одни из них были связаны с геронтологией – на международные конгрессы, конференции, заседания рабочих групп, совещания директоров институтов. Вторая группа поездок (Париж, Прага, Вена) осуществлялась в связи с подготовкой к проведению 9-го Международного конгресса геронтологов в Киеве. Во время зарубежных поездок он встречался и беседовал с официальными лицами и простыми людьми. Постоянными были встречи с выдающимися геронтологами, руководителями стран, королем Швеции Карлом Густавом, королевой Бельгии, сыном японского императора Хирохито, супругой американского президента Розалиной Картер и многими другими.

С 1962 по 1983 г. Дмитрий Федорович работал советником Европейского регионального бюро ВОЗ, а с 1972 г. – советником Центра социального развития и гуманитарных проблем ООН. По этой линии также было много зарубежных поездок на семинары, конференции и совещания. За активную деятельность в международных организациях Д.Ф. Чеботарев награжден медалью ВОЗ, которую ему вручил доктор Л. Каприо во время визита в Киев.

Более двадцати лет Д.Ф. Чеботарев принимал участие в работе Международной федерации бывших участников партизанского движения и борцов Сопротивления (ФИР), которая была организована рядом европейских стран-участниц Второй мировой войны. На совещаниях медицинской секции ФИР он неоднократно выступал с докладами о положении и состоянии здоровья советских партизан, ветеранов войны. Эта деятельность была отмечена медалью ФИР.

Опыт организации науки в УССР, полученный за 10-летний период работы в Министерстве здравоохранения, значительно облегчил Дмитрию Федоровичу работу по координации научных исследований по геронтологии и гериатрии в СССР. Проблемная комиссия, организованная и руководимая им с 1962 г., а затем Научный совет многие годы координировали исследования почти в ста учреждениях системы АМН СССР, Минздрава СССР и союзных республик, АН СССР, ряда отраслевых академий. В эти годы возросло влияние Института геронтологии как головного в стране по проблеме геронтологии и гериатрии. Москва, Ленинград, Тбилиси, Горький, Минск, Ереван, Новосибирск и ряд других городов стали центрами дальнейшего развития геронтологии.

В течение многих лет (1963–1988 гг.) Д.Ф. Чеботарев возглавлял организованное им Всесоюзное научно-медицинское общество геронтологов и гериатров. Общество



Д.Ф. Чеботарев во время рабочего совещания директоров институтов геронтологии в Бетезде (США), 1977 г.

издавало методические письма и рекомендации, проводило съезды, симпозиумы, конференции с международным участием.

Дмитрий Федорович глубоко осознавал, что для успешного развития геронтологии и внедрения ее достижений в практику большое значение имеет подготовка квалифицированных кадров. Под его руководством были разработаны программы для обучения студентов медицинских вузов, для последилового обучения врачей и подготовки среднего медицинского персонала. По его инициативе в Киевском институте усовершенствования врачей в 1970 г. была создана первая в СССР кафедра геронтологии, которой он руководил до 1972 г. Вначале в штате были только три сотрудника – заведующий, ассистент и лаборант. Через 3–4 года кафедра стала полноценной, в штате было 10 человек. В дальнейшем заведовать кафедрой стала ученица Дмитрия Федоровича профессор Калиновская Елена Григорьевна – прекрасный педагог, врач, исследователь, верный друг. При содействии Д.Ф. Чеботарева была также создана кафедра геронтологии в Ленинградском институте усовершенствования врачей.

После ухода Е.Г. Калиновской кафедру возглавлял профессор А.В. Токарь, а сейчас – профессор Л.А. Стаднюк. Кафедра существует более 40 лет, обучение прошли несколько тысяч практических врачей, более 2000 получили специализацию по геронтологии и гериатрии.

Большое значение для развития геронтологии в СССР имела редакторская деятельность Дмитрия Федоровича. С 1962 г. под его руководством Институт геронтологии начал издавать сборники трудов, а с 1969 г. – ежегодник «Геронтология и гериатрия» и сборник «Вопросы геронтологии». В конце 60-х и в 70-е годы появились первые руководства, справочники и пособия по геронтологии и гериатрии, в том числе совместное с немецкими геронтологами 3-томное руководство по геронтологии и гериатрии (1978–1979). Дмитрий Федорович – автор десяти монографий. Последняя из них – «Гериатрия в терапевтической практике» – отмечена премией им. С.П. Боткина Российской АМН (1994) и премией им. Н.Д. Стражеско НАН Украины (1995). Всего же он опубликовал свыше 400 научных трудов!

Заслуги Д.Ф. Чеботарева получили признание в мире. В 1972 г. он был избран президентом 9-го Международного конгресса геронтологов в Киеве, в 1972–1975 гг. – президентом Международной ассоциации геронтологов. Много лет был членом Немецкой академии естествознания «Леопольдина», почетным членом национальных обществ геронтологов Болгарии, Германии, Венгрии, Польши, Италии, Бразилии, Чехии, Словакии и других стран. Д.Ф. Чеботарев награжден медалью ВОЗ, Международной медалью им. Ф. Верцара, медалью американского общества геронтологов, почетными медалями и грамотами других национальных медицинских организаций. Международным биографическим институтом Д.Ф. Чеботарев был назван «Человеком года-1997».

Большой вклад Д.Ф. Чеботарева в развитие здравоохранения и медицинской науки по достоинству оценен в СССР, Российской Федерации, Украине. Он награжден орденом Октябрьской Революции, тремя орденами Трудового Красного Знамени, орденом «За заслуги» 3 ст., орденом Дружбы Российской Федерации, Почетной грамотой Верховного Совета УССР. В 1984 г. ему присуждена Государственная премия УССР, в 1964 г. он удостоен звания заслуженного деятеля науки и техники УССР, от общества «Знание» награжден медалью им. С.И. Вавилова.

Тернистый и извилистый жизненный путь великого ученого привел его к реализации заветной мечты. Будучи учеником великих ученых-медиков, Дмитрий Федорович сам воспитал целую плеяду руководителей и научных работников, которые, руководствуясь его принципами, продолжают созидать в различных областях медицинской науки.

Более 25 лет Д.Ф. Чеботарев возглавлял Институт геронтологии, который, как уже отмечалось, под его руководством превратился в крупнейший центр отечественной и мировой науки о старении.

В связи с ухудшением состояния здоровья осенью 1987 г. Дмитрий Федорович принял решение уйти на консультативную работу. По его рекомендации на должность директора Ученый совет института предложил кандидатуру доктора медицинских наук Владислава Викторовича Безрукова – видного и энергичного ученого, имеющего большой организаторский опыт работы на ответственных постах в Центре социального развития и гуманитарных дел ООН в Вене, прекрасно владеющего английским и немецким языками, хорошо знавшего мировую организацию медико-социальной помощи пожилым людям. Президиум АМН СССР поддержал предложение Ученого совета, и 3 мая 1988 г. В.В. Безруков приступил к исполнению обязанностей директора Института геронтологии. Его организаторские способности позволили не только сохранить институт, но и дали возможность дальнейшего развития в тех нелегких условиях, которые возникли после распада СССР.

Дмитрий Федорович отдал медицинской науке и здравоохранению 75 лет своей жизни. Активная творческая жизнь Дмитрия Федоровича стала его последним убедительным аргументом в пользу науки о долголетию, которой он посвятил всего себя без остатка. Хорошим



*Вручение Д.Ф. Чеботареву ордена Дружбы Российской Федерации
Чрезвычайным и Полномочным послом РФ в Украине В.С. Черномырдиным,
12 октября 2003 г.*

поводом вспомнить и оценить заслуги выдающегося ученого перед наукой и обществом, извлечь мудрые уроки из его деяний и бытия были юбилейные даты – 85, 90 и 95 лет со дня рождения. Празднования проходили в теплой дружественной атмосфере, насыщенно и содержательно. В день 95-летия пришло множество приветствий и поздравлений от украинских и зарубежных коллег и учреждений, от правительства и Президента России, который наградил академика Д.Ф. Чеботарева орденом Дружбы. Жаль, что последний юбилей ученого – патриота своей страны – был несколько омрачен невниманием со стороны наших украинских госчиновников...

Надежной опорой в жизни Д.Ф. Чеботарева была его семья: супруга Тамара Ивановна; сын Николай Дмитриевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института геронтологии; невестка Людмила – кандидат филологических наук; внучка Юлия – кандидат медицинских наук. Дмитрий Федорович очень любил своих близких и до последних дней жизни беспокоился об их благополучии.

Основные даты жизни и деятельности Дмитрия Федоровича Чеботарева

- 1929–1933 Студент Киевского медицинского института
- 1933–1935 Врач института физиотерапии им. В.В. Воровского в Чернигове
- 1935–1936 Интерн кафедры терапии № 2 Киевского института усовершенствования врачей
- 1936–1938 Аспирант кафедры терапии № 2 Киевского института усовершенствования врачей
- 1938 Защита диссертации, присуждение научной степени кандидата медицинских наук
- 1939 Консультант 4-го Управления МЗ УССР
- 1940–1941 Главный врач санатория «Украина», г. Гагры
- 1941–1944 Начальник рентгенологического отделения эвакогоспиталя № 1420, г. Тбилиси
- 1944–1945 Главный врач санатория «Украина», г. Гагры
- 1945–1946 Докторант Института клинической физиологии АН УССР
- 1946–1953 Старший научный сотрудник Института клинической физиологии АН УССР
- 1953 Присуждена научная степень доктора медицинских наук
- 1954 Утвержден в ученом звании профессора
- 1950–1954 Доцент, 2-й профессор кафедры терапии № 1 Киевского института усовершенствования врачей МЗ УССР
- 1953–1954 Заместитель директора по научной части и заведующий отделом функциональной патологии Украинского института клинической медицины МЗ УССР

Многочисленно прослушивая магнитофонную запись воспоминаний Д.Ф. Чеботарева, сделанную им в 95-летнем возрасте, мы поражались глубине и ясности его мышления, критичности ума, четкой памяти и работоспособности. Он продолжал трудиться до самого конца своей жизни. Даже за несколько дней до смерти Дмитрий Федорович активно обсуждал с академиком О.В. Коркушко статью «Гипертоническая болезнь у пожилых», подготовленную на базе многолетних наблюдений, проведенных под его руководством.

Заслуги Д.Ф. Чеботарева перед наукой не забыты и сегодня. В 2008 г. в связи со 100-летием со дня его рождения Национальная академия наук Украины учредила премию им. Д.Ф. Чеботарева за особо важные достижения в области геронтологии и гериатрии. В том же году Ученый совет Института геронтологии по согласованию с трудовым коллективом обратился в государственные органы с предложением присвоить имя академика Д.Ф. Чеботарева Институту геронтологии Национальной АМН Украины. Это предложение поддержали многие медицинские учреждения и общественность страны. И в 2009 г. Постановлением Кабинета Министров Украины имя выдающегося ученого было присвоено Институту геронтологии НАМН Украины, которому Дмитрий Федорович посвятил большую часть своей жизни.

Вспоминаются слова Гиппократов из первой заповеди его напутствия врачу: «...читать учителей своих, как родителей». Нашего Учителя нет с нами уже несколько лет. Но живут, работают, совершенствуются в трудах многочисленных учеников академика Д.Ф. Чеботарева его идеи; разрешаются поставленные им проблемы, порождая все новые и новые вопросы, ответы на которые ищут и находят молодые исследователи – ученики его учеников.

Научная работа Института продолжается, и традиции, заложенные Д.Ф. Чеботаревым, живут и развиваются. Есть его мудрые советы и жива память о Человеке, Ученом, Враче, Учителе...

- 1955–1961 Заведующий кафедрой терапии № 1 Киевского института усовершенствования врачей МЗ УССР
- 1955–1958 Главный терапевт Министерства здравоохранения УССР
- 1958–1963 Председатель Ученого совета и член коллегии Минздрава УССР
- 1958–1978 Заведующий отделением возрастных изменений внутренних органов Института геронтологии АМН СССР (в 1965 г. переименовано в отделение клинической физиологии и патологии внутренних органов)
- 1961 Награжден орденом Трудового Красного Знамени
- 1961–1966 Член-корреспондент АМН СССР по специальности «Терапия»
- 1961–1987 Директор Института геронтологии АМН СССР
- 1962–1983 Советник по геронтологии и гериатрии Всемирной организации здравоохранения
- 1963–1988 Председатель Всесоюзного общества геронтологов и гериатров
- 1963–1987 Член бюро медицинской секции Международной организации бывших борцов Сопротивления (ФИР)
- 1964 Присвоено Почетное звание «Заслуженный деятель науки Украинской ССР»
- 1964–2005 Член Академии естественных наук ГДР-ФРГ «Леопольдина»
- 1965–1974 Заведующий отделом клинической геронтологии и гериатрии Института геронтологии АМН СССР
- 1965–1985 Председатель правления общества «Знание» Подольского района г. Киева
- 1966 Награжден вторым орденом Трудового Красного Знамени
- 1966–1992 Действительный член (академик) АМН СССР по специальности «Терапия»
- 1967 Избран Почетным членом национального общества геронтологов ГДР
- 1967 Избран Почетным членом геронтологической секции Немецкого общества клинической медицины
- 1968 Награжден Почетной грамотой Верховного Совета Украинской ССР
- 1968 Избран Почетным членом национального общества геронтологов Венгерской Народной Республики
- 1969 Награжден почетной медалью Американского гериатрического общества
- 1970 Организация первой в СССР кафедры геронтологии и гериатрии при Киевском институте усовершенствования врачей
- 1970–1972 Заведующий кафедрой геронтологии и гериатрии при Киевском институте усовершенствования врачей
- 1970 Избран членом-корреспондентом Научного общества геронтологов ФРГ
- 1970–1983 Советник Центра социального развития и гуманитарных проблем ООН
- 1971 Избран Почетным членом общества геронтологов Италии
- 1971 Награжден третьим орденом Трудового Красного Знамени
- 1972 Избран Почетным членом медицинского общества врачей Польши
- 1972 Избран Почетным членом Национальных обществ геронтологов Чили и Бразилии
- 1972 Награжден Мемориальной медалью медицинского факультета Карлова университета (Чехословакия)
- 1972 Президент 9-го Международного конгресса геронтологов (Киев)
- 1972–1975 Президент Международной ассоциации геронтологов
- 1978 Награжден орденом Октябрьской Революции
- 1982 Награжден медалью им. С.И. Вавилова
- 1984 Награжден медалью Всемирной организации здравоохранения
- 1984 Почетное звание лауреата Государственной премии УССР
- 1986 Награжден международной премией (медалью) по геронтологии им. Ф. Верцара
- 1987–1999 Научный консультант Института геронтологии АМН СССР (с 1993 г. – АМН Украины)
- 1992 Избран академиком Российской АМН по специальности «Терапия»
- 1992 Избран академиком НАН Украины по специальности «Терапия»
- 1993 Избран академиком АМН Украины по специальности «Терапия»
- 1994 Присуждена премия им. С.П. Боткина Российской АМН
- 1995 Присуждена премия им. Н.Д. Стражеско НАН Украины
- 1998 Награжден орденом Президента Украины «За Заслуги» 3-й степени
- 1997–2000 Дипломы и медали Международного биографического института США и Международного биографического центра Великобритании (Кембридж)
- 2003 Награжден орденом Дружбы Российской Федерации

УДК 616.12-009.72-053.9-08:615.225.2:612.13

О.В. Коркушко², В.Ю. Жаринова², Л.А. Бодрецкая², К.Н. Игрунова¹,
Б.Ф. Яковлев¹, И.А. Самоць², Ю.А. Мазаева²

¹Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика, Киев²ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптоза у пациентов пожилого возраста с ИБС

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования было изучение влияния препарата пентоксифиллина (Латрен) на состояние перфузии тканей, диастолическую дисфункцию и гемореологические показатели у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Материал и методы: в исследование включены 43 пациента с ИБС (стабильная стенокардия напряжения III–IV ФК, СНІ с сохраненной систолической функцией левого желудочка). Больные были обследованы в исходном состоянии на фоне стандартной терапии (бета-адреноблокатор, ацетилсалициловая кислота, нитраты при необходимости), а затем после курсового лечения Латреном (10 инфузий по 200 мл).

Изучены: вязкость цельной крови и плазмы функциональное состояние эритроцитов, агрегационная активность тромбоцитов, функциональное состояние эндотелия, уровень ИЛ-1 β , TNF- α и VEGF, апоптоз мононуклеаров, показатели диастолической функции левого желудочка до и после терапии препаратом пентоксифиллин (Латрен, «ЮрияФарм») на фоне стандартной терапии ИБС.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Латрен при ИБС на фоне стандартной терапии приводит к снижению уровня агрегационной активности тромбоцитов, улучшению жидкостных характеристик крови и функционального состояния эндотелия, снижению уровня провоспалительных цитокинов, что способствует уменьшению выраженности апоптоза клеток. Было выявлено, что при лечении пентоксифиллином (Латреном) улучшаются процессы расслабления в миокарде левого желудочка за счет снижения энергетического дефицита на фоне микроциркуляторной ишемии. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что применение пентоксифиллина (Латрена) имеет важное значение для лечения больных пожилого возраста с ИБС, поскольку способствует не только улучшению перфузии тканей, но и повышению устойчивости клеточных систем к проапоптотическим воздействиям.

Ключевые слова:

пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, пентоксифиллин, апоптоз, гемоваскулярный гомеостаз, маркеры воспаления.

В клинических и экспериментальных исследованиях доказано, что развивающиеся на фоне длительного течения ишемической болезни сердца (ИБС) микрососудис-

тые расстройства у лиц пожилого возраста приводят к нарушению локального кровотока в органах и тканях, ухудшению газообмена, развитию хронической тканевой

гипоксии, активации апоптоза кардиомиоцитов и развитию сердечной недостаточности (СН) [2, 6]. В значительной мере это может быть обусловлено наличием эндотелиальной дисфункции, нарушением регуляции тромбообразования, изменением реологических свойств крови, о значимости которых в патогенезе ИБС и дестабилизации заболевания появляется все больше данных [4, 6]. Значение этих факторов в нарушении кровотока на уровне микрососудов особенно велико, поскольку очевидно, что нормальное течение крови в микроциркуляторном русле непосредственно определяется функциональным состоянием эндотелия, форменных элементов, реологическими свойствами крови. В свою очередь, на состояние указанных показателей влияет целый ряд процессов, среди которых, как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, наиболее значимыми для пожилых больных являются активация свободнорадикального окисления, наличие воспалительных и аутоиммунных реакций. Следует отметить, что в клинической практике этим аспектам патогенеза ИБС не уделяется должного внимания. Между тем, именно показатели динамики воспаления являются достоверными критериями оценки эффективности лечения, поскольку отражают влияние назначенной терапии на устойчивость клеточных систем организма к индукторам клеточной гибели (апоптозу) [2, 3, 9].

Важность изучения показателей, характеризующих состояние внутрисосудистого гомеостаза и факторов, на них влияющих, кроме всего сказанного, обусловлена недостаточной эффективностью стандартной антиангинальной терапии, не устраняющей в полной мере ишемию миокарда, о чем свидетельствуют данные суточного мониторингирования ЭКГ. Вместе с тем очевидно, что нормализация коронарного кровообращения является ведущим критерием, определяющим прогноз ИБС. Поэтому дифференцированный подбор препаратов, стабилизирующих состояние внутрисосудистого гомеостаза с учетом состояния отдельных его звеньев, будет иметь важное значение не только для улучшения качества, но и для увеличения продолжительности жизни больных.

В последние годы появляется все больше данных относительно взаимосвязи микроциркуляторной ишемии и обусловленной нею структурной перестройки миокарда, увеличением содержания соединительнотканых волокон в миокарде (замене апоптически погибших клеток соединительноткаными) с развитием диастолической дисфункции миокарда [5, 9].

Учитывая сказанное, целью настоящего исследования было изучить влияние препарата пентоксифиллин (Латрен, «Юрия-Фарм», Украина) на параметры микроциркуляции, эндотелиальной функции, уровень цитокинов, адгезивных молекул, апоптоз мононуклеаров, диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 43 больных в возрасте 60 лет – 74 года, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГУ «Институт геронтологии имени

Д.Ф. Чеботарева НАМНУ» с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, СН I с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

Больные были обследованы в исходном состоянии на фоне стандартной терапии (бета-адреноблокатор, ацетилсалициловая кислота, нитраты при необходимости), а затем после курсового лечения пентоксифиллином (препарат Латрен, «Юрия-Фарм», Украина) – 10 инфузий по 200 мл. Изучены: функциональное состояние тромбоцитов, эндотелиальная функция, реологические свойства крови, уровень апоптоза мононуклеаров, факторов воспаления, адгезивных молекул, диастолическая функция миокарда ЛЖ.

Вязкость цельной крови и плазмы определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с⁻¹, плазмы – 100 с⁻¹. Функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с⁻¹ с расчетом индекса деформируемости (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 2301А («Биола», Россия) турбидиметрическим методом.

Функциональное состояние эндотелия и капиллярный резерв исследовали путем проведения пробы с реактивной гиперемией на лазерном доплеровском флоуметре «ЛАКК-2» (Россия).

Исследования уровня ИЛ-1β, TNF-α и VEGF проводились с использованием метода ИФА. Отбор материала (крови) осуществляли посредством венопункции с использованием закрытых систем Monovette фирмы Sarstedt (Германия) с антикоагулянтом К-EDTA.

Состояние клеток организма оценивали по показателям индекса индукции апоптоза (ПА) и изменений митохондриального мембранного потенциала мононуклеарных клеток крови (МНК), который зависит от уровня пуринового производного – АТФ. Для определения уровня апоптоза анексиновым методом и изучения мембранного потенциала митохондрий выделяли МНК больных на градиенте плотности фикола-урографин (d=1,077). Для определения индекса индукции апоптоза отбирали по 10⁵ мононуклеарных клеток. В одну из пробирок добавляли индуктор апоптоза и инкубировали на питательной среде при 37 °С в течение 18 ч.

Исследование уровня апоптоза анексиновым методом проводили на проточном цитометре PAS (Partec, Германия) с использованием набора для определения апоптоза Annexin V-FITC Apoptosis detection Kit I (BD Bioscience Pharmingen, США).

Определение изменений мембранного потенциала митохондрий проводили по общепринятой методике с родамином 123 («Fluka»). Дифференцирование клеток по типу гибели происходило следующим образом: родамин 123 (–)/пропидий йодид (–) – клетки, погибшие путем апоптоза; родамин 123 (–)/пропидий йодид (+) – клетки погибли путем некроза; родамин 123 (+)/пропидий йодид (–) – интактные клетки; родамин 123 (+)/пропидий йодид (+) – клетки с нарушением интактности цитоплазматических мембран.

Параметры диастолической функции миокарда ЛЖ оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии и доплерографического исследования на аппарате «Xario SSA-660A» фирмы «Toshiba» (Япония) по стандартной методике с использованием датчика PST-30BT 3 МГц. Исследование проводили в положении пациента на левом боку во время спокойного дыхания. Все измерения делали как минимум в трех сердечных циклах с последующим усреднением данных. Для оценки диастолической функции сердца изучали показатели трансмитрального кровотока (ТМК): максимальную скорость раннего (Е) и позднего предсердного (А) наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время замедления скорости раннего наполнения (DTE), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Изучали также движения фиброзного кольца митрального клапана импульсным режимом тканевого доплера (TDI) на септальном и латеральном участке, при этом определяли скорость раннего (Е1) и позднего (А1) диастолического движения, рассчитывали соотношение зависящего от преднагрузки показателя Е (ТМК) к независимому от преднагрузки $E^1 - E/E^1$ с целью оценки конечно-диастолического давления в ЛЖ. Давление в легочной артерии рассчитывали по скорости максимальной регургитации на трехстворчатом клапане по формуле Бернулли с учетом центрального венозного давления, определяемого по диаметру и степени коллабироваия нижней полой вены. Измерения индексировали к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Дюбуа.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica, использовали t-тест для независимых вариаций и описательную статистику.

Результаты исследования и их обсуждение

Основную роль в нарушении состояния тромбоцитарного звена гемостаза и активации внутрисосудистого тромбообразования играют тромбоциты, агрегационная активность и чувствительность к прокоагулянтам которых оказывают существенное влияние на состояние кровотока в крупных сосудах и на уровне микроциркуляторного русла. Тромбоцитарные агрегаты в микрососудах практически не подвергаются обратному развитию, что приводит к ухудшению капиллярного кровотока за счет уменьшения количества функционирующих капилляров и увеличивает радиус диффузии и дальнейшей активации внутрисосудистой коагуляции. В проведенном нами исследовании выявлено, что под влиянием пентоксифиллина достоверно снижается уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 1). Комплексное влияние пентоксифиллина на агрегационную активность кровяных пластинок, приводящее к снижению уровня различной по механизму индуцирования агрегации тромбоцитов, является важным показателем не только улучшения кровотока в микрососудах, но и маркером снижения риска острых тромбоцических осложнений [11, 12].

Состояние реологических свойств крови в значительной степени определяет степень напряжения сдвига на поверхности сосудистой стенки, что влияет на повреждение и

Таблица 1
Динамика уровня агрегационной активности тромбоцитов у пациентов старше 60 лет с ИБС на фоне терапии пентоксифиллином (Латреном)

Показатель	До лечения Латреном	После лечения Латреном
Спонтанная агрегация, %	3,4±0,3	2,1±0,2*
Адреналининдуцированная, %	43,1±19,4	23,8±12,7*
АДФ-индуцированная, %	47,1±15,5	26,3±11,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 5 * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями до терапии.

нарушение защитных свойств эндотелия, адгезии клеток к его поверхности, активацию воспалительных реакций и прогрессирование атеросклероза. Как видно из табл. 2, у пациентов с ИБС до лечения была повышена вязкость крови как на высоких, так и на низких скоростях сдвига, что обусловлено как плазменным, так и клеточным компонентом. После лечения Латреном у больных наблюдалось достоверное снижение показателей, характеризующих реологию крови. Накопленные за последние десятилетия данные свидетельствуют о том, что повышенная вязкость крови является независимым фактором риска самых различных заболеваний вследствие нарушения микроциркуляции [1], поэтому уменьшение вязкости крови как на высоких, так и на низких скоростях сдвига на фоне проводимого лечения свидетельствует об улучшении текучести крови в сосудах различного диаметра и, соответственно, является фактором профилактики сосудистых осложнений.

Таблица 2
Реологические свойства крови у больных пожилого возраста с ИБС на фоне терапии пентоксифиллином (Латреном)

Показатель	До лечения Латреном	После лечения Латреном
Вязкость цельной крови, мПа·с		
10 с ⁻¹	5,71±0,03	5,18±0,01*
20 с ⁻¹	4,82±0,01	5,47±0,02*
50 с ⁻¹	4,18±0,01	3,78±0,04*
100 с ⁻¹	4,01±0,03	3,45±0,89*
200 с ⁻¹	3,51±0,02	3,18±0,03*
Вязкость плазмы	1,32±0,02	1,25±0,03*
ИАЭ	1,15±0,03	1,12±0,23
ИДЭ	1,02±0,01	1,04±0,21
Гематокрит, %	39,2±2,3	38,1±3,6

Еще одним важным результатом терапии Латреном явилось улучшение функционального состояния эндотелия микрососудов. Данные пробы с реактивной гиперемией свидетельствуют о достоверном приросте объемной скорости кровотока кожи (ОСКК) на фоне терапии пентоксифиллином, что позволяет говорить о восстановлении исходно нарушенного при атеросклерозе соотношения эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрик-

торов и является универсальным маркером улучшения функции эндотелия у данной категории больных [6,10].

Результатом позитивного влияния пентоксифиллина на отдельные звенья системы гемоваскулярного гомеостаза явилось увеличение ОСКК (табл. 3) – показателя перфузии тканей.

Таблица 3
Динамика ОСКК, капиллярного резерва и функционального состояния эндотелия у больных старше 60 лет с ИБС на фоне терапии пентоксифиллином (Латреном)

Показатель	До лечения Латреном	После лечения Латреном
ПМ, перф.ед.	4,1±0,28	5,86±1,05*
Капиллярный резерв, %	165,42±32,0	273,9±39,4
ФСЭ, %	284,7±100,5	393,1±235,6*

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; ФСЭ – функциональное состояние эндотелия; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями до терапии.

Одновременно с улучшением параметров гемоваскулярного гомеостаза у больных было отмечено достоверное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1β и недостоверное уменьшение содержания VEGF на фоне его повышенной концентрации по сравнению со здоровыми людьми (167,4±76,4 пг/мл).

Таким образом, применение Латрена у лиц пожилого возраста с ИБС способствует подавлению у них неспецифических проявлений активности воспалительного процесса, проявляется уменьшением, но не нормализацией содержания в крови ИЛ-1β, а это потенциально может иметь положительное влияние на состояние сосудистого русла на фоне усиленной продукции VEGF (табл. 4) [8].

Таблица 4
Влияние лечения Латреном на содержание в крови больных пожилого возраста с ИБС провоспалительных цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия и циркулирующих иммунных комплексов

Показатель	До лечения Латреном	После лечения Латреном
TNF-α	8,37±11,47	1,22±1,13
IL-1β	173,10±118,36	50,58±54,11*
VEGF	755,18±719,78	579,53±612,54

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по критерию Вилкоксона.

Учитывая, что Латрен оказал позитивное влияние на показатели перфузии органов и способствовал уменьшению выраженности воспаления, для оценки конечной эффективности проведенной терапии представляет значительный интерес изучение влияния препарата на уровень показателей, характеризующих апоптоз клеток. Поскольку известно, что при ИБС активируется клеточный апоптоз, мы сочли целесообразным провести исследование уровня апоптоза МНК. Исследование количества апоптотических клеток до и после лечения показали снижение уровня

спонтанного апоптоза на фоне терапии. Так, уровень спонтанного апоптоза до лечения равен 24,11% от общего количества клеток, а после лечения наблюдалось снижение до 22%. Следующим этапом исследования было определение уровня индуцированного апоптоза МНК. Было показано, что до лечения количество апоптотических клеток после индукции равно 32,55%, а после лечения статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалось до 27,55% (рис. 1).

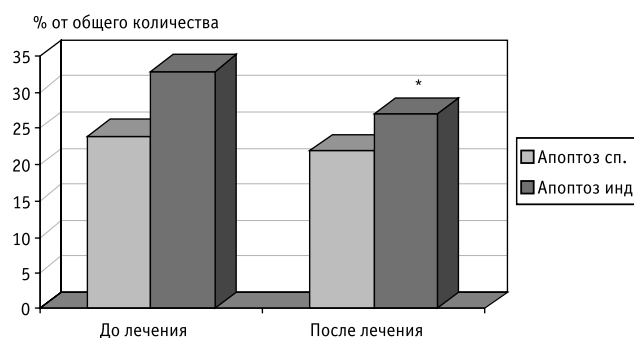


Рис. 1. Уровень апоптотических клеток крови (% от общего количества) у пациентов пожилого возраста с ИБС, которые проходили лечение с использованием препарата Латрен, * – достоверная разница ($p < 0,05$)

Результаты, полученные в ходе исследования влияния терапии с использованием Латрена, показали, что до лечения наблюдалось повышение значения показателя апоптоза ПА, которое составило 0,825 усл. ед. при норме 0,550–0,700 усл.ед. После лечения наблюдалось некоторое снижение уровня ПА – 0,809 усл. ед. (рис. 2).

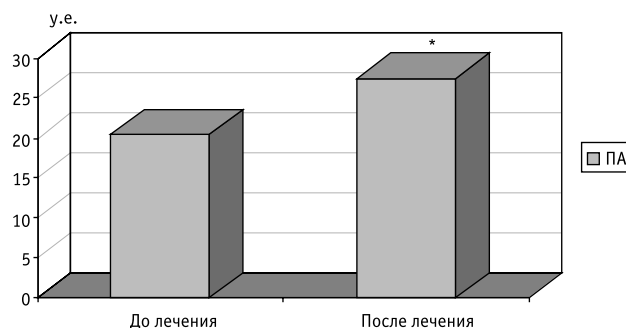


Рис. 2. Уровень ПА клеток крови у больных пожилого возраста с ИБС, которые проходили лечение препаратом Латрен ($p < 0,05$)

Полученные результаты показали, что достигнутое с помощью терапии пентоксифиллином улучшение перфузии органов способствовало уменьшению уровня апоптоза клеток, т.е. замедляло процессы патологической деградации тканей у обследованных больных.

Кроме того, эти данные подтвердили, что терапевтический эффект происходит не только за счет внесения активного вещества, но и за счет снижения нагрузки на восстановительные системы организма, что в свою очередь дает хороший прогноз относительно выздоровления без угрозы развития побочных эффектов.

Известно, что процесс расслабления миокарда определяется скоростью актинмиозиновой диссоциации (активная, энергозависимая часть релаксации) и растяжением эластических структур миокарда, сжатых во время систо-

лы (пассивная, энергонезависимая часть релаксации), которая зависит от энергообеспечения миокарда [5, 7]. Очевидно, что наблюдающаяся при микрососудистой недостаточности тканевая гипоксия обуславливает значительное снижение метаболического резерва миокарда, что приводит к нарушению энергетического процесса расслабления миокарда и развитию диастолической дисфункции. Доказано, что при постепенном нарушении энергообразования расслабление изолированного сердца изменяется раньше, чем снижаются показатели систолической функции. Именно поэтому изменения показателей диастолического наполнения ЛЖ считают наиболее ранними маркерами заболевания, предшествующими развернутой клинической картине ИБС с развитием сердечной недостаточности и нарушением систолической функции миокарда ЛЖ. Нами были изучены показатели диастолической функции ЛЖ до и после лечения Латреном (табл. 5).

Таблица 5
Влияние лечения препаратом Латрен на показатели диастолической функции миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС

Показатель	До лечения Латреном	После лечения Латреном
E, м/с	0,67±0,08	0,75±0,05*
A, м/с	0,93±0,07	0,89±0,06
E/A	0,72±0,19	0,86±0,11*
DTE, мс	278,3±37,4	175,3±26,7*
IVRT, мс	113,7±11,1	92,4±13,8*
E' sept., м/с	0,053±0,021	0,103±0,011*
A' sept., м/с	0,082±0,011	0,080±0,010
E/E' sept.,	12,75±1,15	8,59±1,19*
E' lat., м/с	0,061±0,008	0,086±0,010*
A' lat., м/с	0,102±0,018	0,117±0,012
E/E' lat.	10,91±2,11	6,55±1,11*
E/E'	11,81±1,87	7,47±1,19*
Давление в ЛА, мм рт. ст.	33,93±6,48	27,16±3,14

Было выявлено, что у пациентов с ИБС после лечения Латреном улучшаются показатели, характеризующие диастолическую функцию миокарда ЛЖ: достоверно увеличивается скорость раннего расслабления септального и латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана, уменьшается время замедления раннего расслабления по данным ТМК, увеличивается соотношение скорости раннего ТМК к систоле левого предсердия, что способствует снижению конечно-диастолического давления в ЛЖ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение препарата Латрен у пациентов с ИБС на фоне стандартной терапии приводит к снижению уровня агрегационной активности тромбоцитов, улучшению жидкостных характеристик крови и функционального состояния эндотелия, снижению уровня провоспалительных цитокинов, что способствует уменьшению выраженности апоптоза клеток. Уменьшение агре-

гации тромбоцитов и реологических свойств крови способствует улучшению микроциркуляции в миокарде, что в свою очередь уменьшает проявления ишемии и дефицита энергообеспечения кардиомиоцитов. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что терапия пентоксифиллином (Латреном) имеет важное значение для лечения лиц пожилого возраста с ИБС, поскольку способствует улучшению перфузии тканей и повышению устойчивости клеточных систем к проапоптотическим воздействиям.

Список литературы

1. Бойко А.Н. Коррекция реологических свойств крови – патогенетический подход к лечению больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью [Текст] / А.Н. Бойко, П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов // Врач. – 2005. – № 6. – С. 45–49.
2. Зайнуллин В.Г. Роль апоптоза в возрастных патологиях [Текст] / В.Г. Зайнуллин, А.А. Москалев // Онтогенез. – 2001. – Т. 32. – С. 245–251.
3. Залесский В.Н. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза [Текст] / В.Н. Залесский, Н.В. Великая // Совр. проблемы токсикологии. – 2003. – № 1. – С. 11–17.
4. Залесский В.Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда [Текст] / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко // Врач. дело. – 2002. – № 1. – С. 8–15.
5. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция [Текст] / В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 79–90.
6. Лишневская В.Ю. Синдром микрососудистой недостаточности в гериатрии: современный взгляд на проблему [Текст] / В.Ю. Лишневская // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 157.
7. Свищенко Е.П. Диастолическая сердечная недостаточность [Текст] / Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Серцева недостатність. – 2009. – № 1. – С. 47–54.
8. Сычов А.В. Антицитокиновая терапия в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.В. Сычов, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 77–81.
9. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная ишемической болезнью сердца [Текст] / Н.Т. Ватугин, Н.В. Калинин, А.Н. Шевелев, В.В. Адаричев // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 95–106.
10. Хронические цереброваскулярные расстройства – современные подходы к лечению [Текст] / П.Р. Камчатнов, Б.Б. Радыш, К.С. Глушков, А.В. Чугунов // Рус. мед. журн. – 2008. – № 16 (5). – С. 358–361.
11. Fernandes J. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study [Текст] / J. Fernandes, R. de Oliveira, R. Mamoni // Atherosclerosis. – 2008. – № 196 (1). – P. 434–442.
12. Heinze H. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery – a prospective randomized and controlled study [Текст] / H. Heinze, C. Rosemann, C. Weber // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – № 32 (1). – P. 83–89.

Вплив пентоксифіліну на показники гемоваскулярного гомеостазу, центральної гемодинаміки, рівень маркерів запалення і вираженість апоптозу у пацієнтів похилого віку з ІХС

О.В. Коркушко, В.Ю. Жаринова, Л.А. Бодрецька, К.Н. Ігрунова, Б.Ф. Яковлев, І.А. Самоць, Ю.А. Мазаєва

РЕЗЮМЕ. Метою цього дослідження було вивчення впливу препарату пентоксифіліну (Латрен) на стан перфузії тканин, діастолічну дисфункцію і гемореологічні показники у пацієнтів похилого віку з ІХС. Матеріали і методи: в дослідження включено 43 пацієнта з ІХС (стабільна стенокардія напруження III–IV ФК, СНІ із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка). Хворих було обстежено в початковому стані на тлі стандартної терапії (бета-адреноблокатор, ацетилсаліцилова кислота, нітрати за необхідності), а потім після курсового лікування Латреном (10 інфузій по 200 мл). Вивчено: в'язкість цілої крові і плазми, функціональний стан еритроцитів, агрегаційна активність тромбоцитів, функціональний стан ендотелію, рівень ІЛ-1 β , TNF- α і VEGF, апоптоз мононуклеарів, показники діастолічної функції лівого шлуночка до і після терапії препаратом пентоксифілін (Латрен, «ЮріяФарм») на фоні стандартної терапії ІХС.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що терапія Латреном при ІХС на фоні стандартної терапії сприяє зниженню рівня агрегаційної активності тромбоцитів, поліпшенню рідинних характеристик крові та функціонального стану ендотелію, зниженню рівня прозапальних цитокінів, що зменшує вираженість апоптозу клітин. Було виявлено, що при лікуванні пентоксифіліном (Латреном) поліпшуються процеси розслаблення в міокарді лівого шлуночка за рахунок зниження енергетичного дефіциту на тлі мікроциркуляторної ішемії. Представлені дані дозволяють зробити висновок про те, що терапія пентоксифіліном (Латреном) має важливе значення для лікування пацієнтів похилого віку з ІХС, оскільки сприяє не тільки поліпшенню перфузії тканин, але й підвищенню стійкості клітинних систем до проапоптичних впливів.

Ключові слова: літній вік, ішемічна хвороба серця, пентоксифілін, апоптоз, гемоваскулярний гомеостаз, маркери запалення.

Effects of pentoxifylline on hemovascular homeostasis, central hemodynamic, level of inflammation markers and apoptosis in elderly patients with IHD

O.V. Korkushko, V.Yu. Zharinova, L.A. Bodretskaya, K.N. Igrunova, B.P. Yakovlev, I.A. Samots, Yu.A. Mazaev

SUMMARY. The aim of this study was to investigate the influence of the drug pentoxifylline (Latren) on the state of tissue perfusion, diastolic dysfunction and rheological parameters in elderly patients with coronary artery disease.

Material and Methods: The study included 43 patients with a diagnosis of coronary artery disease stable angina CCS III?IV, HF I NYHA with preserved left ventricular systolic function. Patients were examined at baseline to standard therapy (beta-blocker, aspirin, nitrates on request), and then after a course of treatment (Latren, 10 infusions of 200 ml). Studied: the viscosity of whole blood and plasma functional status of red blood cells, platelet aggregation, endothelial function, the level of IL-1 β , TNF- α and VEGF, apoptosis of mononuclear cells, diastolic left ventricular function before and after therapy with pentoxifylline (Latren, Yuriyafarm) on standard therapy of CHD. The results of the study indicate that use of the drug Latren in patients with coronary artery disease on standard therapy leads to a reduction in platelet aggregation, improves blood and fluid characteristics of endothelial function, reduces levels of proinflammatory cytokines which reduces the severity of cell apoptosis. It has been found that treatment with pentoxifylline (Latren) improves relaxation processes in the myocardium by reducing energy deficit against microcirculatory ischemia. The presented data suggest that treatment with pentoxifylline (Latren) is essential for treatment of elderly patients with coronary artery disease, since it improves both tissue perfusion and resilience of cellular systems to pro-apoptotic effects.

Key words: older age, ischemic heart disease, pentoxifylline, apoptosis hemovascular homeostasis, inflammation markers.

Адрес для переписки:

Лариса Анатольевна Бодрецкая

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1

В.Е. Кондратюк

Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, Київ

Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены современные данные о дифференциальной диагностике артериальной гипертензии (АГ) на основании действующих рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов. Подчеркнуто значение объективного клинического обследования, лабораторных и инструментальных методов для распознавания отдельных форм АГ. Изложены принципы дифференциальной диагностики разных форм вторичной АГ: отдельных вариантов эндокринной АГ, реноваскулярной, ренопаренхиматозной, экзогенной, гемодинамической, при наличии синдрома ночного апноэ, нейрогенной, при беременности и ожирении. Особое внимание уделено проведению дифференциальной диагностики «гипертензии белого халата» и «домашней гипертензии». В обзоре представлен алгоритм дифференциальной диагностики АГ.

Ключевые слова:

эссенциальная артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, мониторинг артериального давления.

В 2012 г. в Украине зарегистрировано более 12 млн больных артериальной гипертензией (АГ). Распространенность АГ в нашей стране составляет 32%, что соответствует данным ведущих стран Европы [1, 16, 56, 57]. Согласно данным статистики, вторичная АГ регистрируется ≈ 10 –20% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) [17, 22, 64]. В этой группе доминируют пациенты с первичным альдостеронизмом (12%) и ренопаренхиматозной АГ (2–5% всех случаев), реже выявляется реноваскулярная гипертензия (РВГ) (1–2%), синдром Кушинга (0,8%), феохромоцитома (0,5%) и коарктация аорты (0,5%), и еще реже – акромегалия и первичный гиперпаратиреоз (менее 0,1–0,2%). АГ у первобеременных (10%) выявляется чаще, чем у повторно-беременных (до 5%). Несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении АГ, по-прежнему актуальной задачей, стоящей перед практикующим врачом, является определение ее первичности, а в случае вторичности – диагностика ее формы.

Степень тяжести АГ устанавливается согласно общепринятым критериям (1-я, 2-я и 3-я степень, соответственно 140–159, 160–179 и ≥ 180 мм рт. ст. – для систолического АД и 90–99, 100–109 и ≥ 110 мм рт. ст.) и распространяется на все возрастные группы [23]. Вместе с тем имеется определенная зависимость между возрастом и развитием тех или иных форм вторичной АГ: у лиц старше 50 лет, как и в детском возрасте, отмечается высокая частота выявления симптоматической АГ, прежде всего за счет реноваскулярного, ренопаренхиматозного и ятроген-

ного типов [3, 50, 59, 65, 74]. В молодом возрасте возрастает роль эндокринной патологии, ренопаренхиматозных и системных заболеваний [9, 62, 73]. В таблице приведены наиболее распространенные причины вторичной АГ в зависимости от возрастной группы пациентов, включая детей и лиц старших возрастов.

Для симптоматической АГ свойственна полиэтиологичность, что отражено в нижепредставленной классификации.

Классификация заболеваний, которые могут быть причиной вторичной АГ:

1. *Ренопаренхиматозные*: гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек, нефроптоз, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, диабетический гломерулосклероз, обструктивные нефропатии, поражение почек при ревматических болезнях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, подагра), системный васкулит (геморрагический васкулит, эссенциальный криоглобулинемический васкулит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Чарга–Стросса), поражение почек при лучевой болезни, тубулоинтерстициальный нефрит, рак почек, травмы почек, гормонпродуцирующие опухоли почки, врожденные дефекты развития почек, состояние после нефрэктомии.

2. *Реноваскулярные*: ишемическая болезнь почек, фибромускулярная дисплазия почечной артерии, неспецифический аортоартериит, узелковый полиартериит, антифосфолипидный синдром, облитерирующий тромбангиит.

Таблиця

Наиболее распространенные причины вторичной АГ в зависимости от возраста (адаптировано по A.J. Viera, 2010 [78])

Возрастная группа	Процент вторичной АГ	Наиболее частая причина вторичной АГ
Дети (до 12 лет)	70 до 85	Ренопаренхиматозные болезни Коарктация аорты Васкулит Шенляйна–Геноха Открытый боталов проток
Подростки (от 12 до 18 лет)	От 10 до 15	Ренопаренхиматозные болезни Коарктация аорты Первичная задержка натрия (синдром Лиддла)
Молодые люди (от 19 до 39 лет)	5–7	Дисфункция щитовидной железы Фиброзно-мышечная дисплазия почечной артерии Ренопаренхиматозные болезни Послеродовые изменения Нефропатия беременных Системные васкулиты (болезнь Такаясу, гиперсенситивный васкулит, облитерирующий тромбангиит) Акромегалия
Люди среднего возраста (от 40 до 65 лет)	От 8 до 12	Альдостеронизм Дисфункция щитовидной железы, тиреотоксикоз Обструктивное апноэ сна Климактерический синдром Синдром Кушинга Феохромоцитома Ренинпродуцирующие опухоли Ятрогенная (прием лекарств, повышающих АД) Гиперпаратиреоз Системные васкулиты (узелковый полиартериит, гранулематоз с полиангиитом Вегенера)
Люди пожилого возраста (старше 65 лет)	15–20	Атеросклеротический стеноз (почечной артерии, экстра- и интракраниальных артерий) Увеличение ригидности аорты и ее ветвей, недостаточность аортального клапана Хроническая почечная недостаточность, рак почек Ятрогенная (прием лекарств, повышающих АД) Гипотиреоз Карциноидный синдром Гигантоклеточный артериит (болезнь Хортона)
Независимо от возраста	2–5	Повышение внутричерепного давления, квадриплегия, синдром Гийена–Барре, семейная вегетативная дистония, острый стресс

3. *Эндокринные*: синдром и болезнь Кушинга (гиперкортицизм), первичный минералокортицизм, включая синдром Кона (первичный альдостеронизм), адреногенитальный синдром, дезоксикостеронпродуцирующие опухоли надпочечников, первичный гиперренинизм, гиперпаратиреоз, гипер-/гипотиреоз, акромегалия, эндотелинпродуцирующие опухоли, карциноид.

4. *Экзогенные (ятрогенные)*: прием лекарственных препаратов – эстрогены, женские пероральные контра-

цептивы, глюкокортикоидная и минералокортикоидная терапия, симпатомиметики, нестероидная противовоспалительная терапия, циклоспорины, противоопухолевые препараты (ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов) ингибиторы моноаминоксидазы, наркотики (кокаин, амфетамины) и их аналоги (псевдоэфедрин), антидепрессанты (доксепин, amitриптилин) эритропоэтины, витамин D, а также пищевые нарушения – злоупотребление алкоголем, продуктами – предшественниками син-

теза катехоламинов (красное вино и твердый сыр) и солью.

5. *Гемодинамические*: изолированная систолическая гипертензия, атеросклероз аорты, коарктация аорты, легочное сердце, недостаточность аортального клапана, открытый боталлов проток, полная атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия, артериовенозные фистулы, болезнь Педжета и бери-бери.

6. *Синдром ночного апноэ*.

7. *Стрессовые*: возбуждение, острый стресс и после оперативных вмешательств, в том числе после ожогов.

8. *Нейрогенные*: последствия влияния на центральную нервную систему (инсульт, опухоль, травма, энцефалит), а также у пациентов с легочной патологией (эмфизема, бронхиальная астма, пневмосклероз).

9. *Ожирение*.

10. *Полицитемия и болезнь Гайсбека*.

11. *Гипертензия при беременности*.

12. *Редкие синдромы*: Гордона, Барре–Массона, Турнера, Мартореля, Лиддла, Робертсона.

Задачами диагностического поиска при выявлении повышенного АД являются: установление АД как таковой и степени ее тяжести; диагностика первичной или вторичной АД; оценка суммарного кардиоваскулярного риска.

Первым и важным моментом в диагностике АД является измерение АД. Правильным измерением АД является такое, когда его определяют на обеих руках и ногах (с целью исключения коарктации аорты, особенно после 45 лет). Принципиальных различий в стратегии и тактике диагностики АД у старых больных, по сравнению с пациентами молодого возраста, нет. Но следует учесть ряд особенностей. Прежде всего, процедуру измерения АД, поскольку уже в ней могут быть заложены существенные врачебные ошибки. У всех больных необходимо придерживаться утвержденных правил измерения АД, чтобы избежать погрешностей, связанных с возможностью наличия как «гипертензии белого халата», так и ее противоположности – «домашней гипертензии», предположить возможность наличия специфического для пожилых людей феномена «псевдогипертензии». Опасность недооценки степени тяжести АД возникает и при наличии аускультативного провала – исчезновении тонов Короткова после появления первого звукового феномена. Нужно учитывать, что ширина и длина манжетки должна соответствовать антропометрическим параметрам обследуемого. Необходим отдых в течение 5 мин до измерения АД, поскольку большинство пациентов, особенно пожилого возраста, реагируют избыточным повышением АД на психический и физический стресс.

Следующим этапом в обследовании больного с АД является сбор анамнестических данных. Необходимо выяснить с чем связывает повышение АД сам пациент, какова длительность АД и ее течение (с кризами или без них), имеется ли сопутствующая сердечно-сосудистая, эндокринная, ревматическая, неврологическая патология или беременность.

При сборе анамнеза и объективном исследовании следует акцентировать внимание на особенности сопутствующей

патологии. Это важно, прежде всего, с точки зрения дифференциальной диагностики сопутствующего заболевания как возможной причины вторичной АД. Наряду с этим, ассоциированная патология может привести к утяжелению течения АД, появлению дополнительных симптомов, формированию резистентности к терапии [39].

За вопросом о коморбидности следует вопрос о применяемых препаратах как возможной причине АД или развившейся резистентности к лечению. Спектр препаратов, применение которых способствует развитию ятрогенной гипертензии, довольно широкий: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, антидепрессанты, антиконвульсанты, симпатомиметики, антигистаминные средства, трамадол и некоторые противоопухолевые препараты [7, 31, 48]. При этом гипертензивный эффект может реализовываться независимо от дозы и места их применения [11, 20, 26, 80].

Наряду с этим не менее важно проанализировать семейный анамнез, прежде всего касаясь причин повышения АД, а также данные о вредных привычках. Важно также учесть особенности питания пациента в целях уточнения других потенциальных причин повышенного АД. Чрезмерное потребление соли, сладости, алкоголя, как известно, повышает АД. Среди классов лекарственных препаратов, индуцирующих АД, доминируют эстрогены (пероральные контрацептивы), растительные (женьшень, алколоид спорыньи), наркотические (амфетамины, кокаин), нестероидные противовоспалительные, психотропные (карбамазепин, флуоксетин, препараты лития, антидепрессанты), глюкокортикоиды, симпатомиметики, противогрибковые (кетоконазол), эритропоэтины [18, 43]. Следует отдельно отметить группу противоопухолевых препаратов (телатиниб, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб и др.), которые могут индуцировать АД [21, 35, 86].

Обязательно следует учесть эффективность и побочные эффекты предыдущей антигипертензивной терапии, вид и длительность терапии при сопутствующей патологии, а также психологическое состояние больного.

Следующий этап – физикальное обследование пациента с АД, обязательно включающий: два или более измерения АД; измерение роста, массы тела и объема талии; осмотр шеи (патологическая пульсация артерий, набухание вен, увеличение щитовидной железы); исследование сердца и сосудов (пульсация и шумы в области сердца, сосудов шеи и почек), брюшной полости на наличие увеличения почек, надпочечников, пульсации брюшной аорты; исследование легких, периферических сосудов на руках и ногах; неврологическое и офтальмологическое обследование; осмотр кожи (стрии, ксантомы, следы от инъекций).

С целью дифференциальной диагностики следует выполнить такие исследования: измерение АД на ногах, аускультация сердца и сосудов шеи, в точках проекции почечных артерий; общий анализ крови и мочи, анализ мочи по Нечипоренко и Зимницкому; определение в крови калия, натрия, глюкозы, холестерина и его фракций, креатинина; ЭКГ и эхокардиографию, а также фундоско-

пию, что позволит выявить поражения органов-мишеней и определить степень кардиоваскулярного риска.

Если причина вторичной АГ остается неизвестной, необходимо выделить показания для дальнейшего обследования больных с возможно вторичной АГ, отталкиваясь от симптомов, несвойственных для гипертонической болезни (ГБ). К таким относятся: рефрактерная гипертензия (определяется как повышенное АД у пациента, несмотря на прием оптимальных доз комбинированной антигипертензивной терапии – трех препаратов, в том числе диуретика), внезапное и раннее (до 20 лет) или позднее (после 60 лет) начало АГ, тяжелое или злокачественное ее течение, включая непереносимость антигипертензивных препаратов, и наличие других признаков, характерных для вторичных АГ [2, 70].

Одной из наиболее точных и стратегически важных методик у больных с АГ считается суточное мониторирование АД. Следует учесть, что нормой для среднесуточного АД является величина меньше 130/80 мм рт. ст. (согласно решению экспертов рабочей группы по мониторингу АД Европейского общества по гипертензии) [24].

При первичном осмотре пациента с диагнозом АГ главной целью врача является исключение возможной вторичной ее причины.

Для исключения *первичного альдостеронизма (синдрома Кона)* необходимо выполнить следующее: определить уровень ренина и альдостерона в крови и рассчитать альдостерон/рениновое соотношение, а также до и после двухчасового вертикального положения или приема фуросемиды; провести пробу с нагрузкой NaCl и каптоприлом; ультразвуковое исследование надпочечников; компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию или флебографию с определением содержания альдостерона в крови для выявления стороны поражения перед удалением надпочечников.

Для исключения *ренопаренхиматозных* заболеваний выполняют: пальпацию почек (если это возможно), анализ мочи по Зимницкому и Нечипоренко, определяют наличие в моче клеток Мальбина, суточную протеинурию, проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) или скинтиграфию почек, радиоизотопную ренографию, экскреторную урографию, определяют скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью расчета клиренса креатинина по формуле Cockcroft–Gault [9, 38]. Если патологические изменения в моче и СКФ при повторении анализов отсутствуют, то заболевания паренхимы почек можно исключить.

Диагноз реноваскулярной гипертензии (РВГ) устанавливают на основании анализа результатов УЗИ почек, цветного доплеровского УЗИ сосудов почек (первый диагностический метод для выявления данной патологии) с определением скорости кровотока, индекса резистентности и градиента давления в месте стеноза, магнитно-резонансной ангиографии (МРА), спиральной компьютерной ангиографии (СКА), ренальной ангиографии, реноскintiграфии с дополнительным введением ингибиторов АПФ (чаще каптоприла – каптоприл-

расширенная), определения уровня ренина плазмы крови [14, 82]. Для МРА и СКА характерны не только высокая чувствительность и специфичность, но и высокий риск осложнений – развитие нефрогенного фиброза и нефротоксичность, поэтому использовать их следует только после реализации более доступных и безопасных диагностических подходов [34].

Показаниями для проведения инвазивных методов исследования (ангиографии) для диагностики РВГ являются следующие: уровень ДАД более 120 мм рт. ст. с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью (ХПН); рефрактерная АГ у курящих; наличие стенозирующего поражения артерий других систем; злокачественная АГ; АГ с необъяснимым повышением уровня креатинина при приеме ингибиторов АПФ.

Для диагностики *синдрома и болезни Иценко–Кушинга* необходимо определить концентрацию кортизола в моче за сутки, концентрацию кортизола в крови, провести пробу с дексаметазоном, а также МРТ области турецкого седла.

Исключить коарктацию аорты можно с помощью МРТ, рентгеноконтрастной аортографии и трансторакальной эхокардиографии [52].

Основной критерий диагноза *феохромоцитомы* – повышенный уровень катехоламинов или продуктов их распада в моче.

Проводится проба по определению общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в суточной моче. Определяют общую концентрацию метанефринов в разовой порции мочи, полученной сразу после приступа. При этом ложноположительные результаты могут быть у больных, принимавших препараты группы бензодиазепинов или симпатомиметиков. Менее информативно определение общей концентрации свободных катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в моче. Исследование концентрации ванилминдальной кислоты в моче менее надежно, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты вследствие искажающего влияния на него многих лекарственных препаратов и пищевых продуктов. При постоянной гипертензии и АД не ниже 160/110 мм рт. ст. применяют провокационную пробу с β-адреноблокаторами – фентоламином или тропafenом: вводят внутривенно 5 мг фентоламина или 1 мл 1–2% раствора тропafenа. При установлении диагноза феохромоцитомы по данным физикального и лабораторного исследований необходимо визуализировать опухоль с помощью КТ или МРТ забрюшинного пространства, брюшной полости и таза. Скintiграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином или мета-¹²³I-бензилгуанидином – чувствительный и специфичный метод визуализации надпочечниковых и вненадпочечниковых феохромоцитом.

Методом диагностики *дисфункции щитовидной железы* является определение повышенного или пониженного уровня тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормонов, после чего проводят УЗИ или скintiграфию.

Обструктивный апноэ сна как причина вторичной АГ может быть выявлено с помощью полисомнографии (ис-

следования сна), клинической оценки апноэ во время сна с пульсоксиметрией в ночной период.

Акромегалия может быть выявлена при оценке концентрации соматомидина С и результатов соматотропин-ингибирующего глюкозного теста (супрессия гормона роста) [47].

Первичный гиперпаратиреоз определяют при повышении уровня кальция и паратгормона в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика гипертензивных состояний при отдельных видах патологий

Эссенциальная АГ, или гипертоническая болезнь (ГБ) – это заболевание, дебют которого приходится на возраст 35–45 лет у больных с отягощенным наследственным анамнезом по АГ. Течение АГ до развития осложнений может быть бессимптомным, проявляясь лишь повышением АД. При этом, также как и при феохромоцитоме, возможно развитие гипертензивных кризов. Чаще характерен систолический тип АГ. Жалобы больных с АГ неспецифичны: периодическая головная боль в затылочной области, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. При этом нет зависимости между выраженностью жалоб пациента и уровнем АД. Симптоматика и клиника поражения органов-мишеней при ГБ сопряжены с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), атеросклерозом интра- и экстрацеребральных артерий, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью и ХПН. Ригидный миокард и диастолический вариант сердечной недостаточности – наиболее характерные для ГБ, могут обуславливать развитие стенокардии при интактных венечных артериях. Поражением церебральных артерий объясняют формирование неврологического «дефицита». Нефролог может выявить у пациента с ГБ изменения в анализах мочи (полиурия, никтурия, протеинурия и др.), а также повышение уровня креатинина в крови, что впоследствии может привести к ХПН (с развитием первично сморщенной почки). Офтальмолог может определить у пациента с АГ нарушение полей зрения вследствие кровоизлияний и отека зрительного нерва. Инструментальная диагностика позволяет выявить поражение органов-мишеней. На ЭКГ и эхокардиограмме отмечаются признаки поражения сердца – ГЛЖ с развитием диастолической дисфункции миокарда, на КТ мозга – можно обнаружить «немые» лакунарные инфаркты, при дуплексном сканировании сонных артерий – утолщение интима-медиального комплекса общих сонных артерий, а также увеличение жесткости артерий при измерении скорости пульсовой волны и др. Все же диагноз ГБ можно установить больному лишь при исключении всех возможных причин АГ.

Ренопаренхиматозные заболевания считаются значимыми факторами развития вторичной АГ вследствие поражения клубочкового и/или канальцевого аппарата почек и формирования гиперволемии, угнетения их депрессорной функции. Дифференцировать данный вид АГ позволяет выявление ее систолического варианта и характерных жалоб (отечность лица по утрам, никтурия, полиурия, дизурия, лихорадка, общая слабость и др.), а также патологические изменения в анализах мочи (протеинурия,

цилиндрурия, глюкозурия, эритроцитурия, бактериурия и др.), крови (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия и др.), гиперкреатинемия, что сопряжено со снижением СКФ вследствие уменьшения количества функционирующих нефронов. Для выявления вторичной АГ почечного происхождения важно обнаружить специфические изменения почек при рутинном УЗИ (увеличение или уменьшение размеров, толщины паренхимы, наличие кисты, конкрементов, расширения чашечно-лоханочной системы и др.) и положительный антигипертензивный эффект при специфической терапии гломерулонефрита, пиелонефрита, туберкулезного поражения почек.

Реноваскулярная гипертензия (РВГ) – это повышение АД, обусловленное стенозом почечной артерии или ее ветвей (уменьшением просвета артерии более 75% или дилатацией, следующей за местом сужения и составляющей более 50%).

Основными причинами РВГ считают следующие: односторонний артеросклеротический стеноз почечной артерии, односторонняя фибромускулярная дисплазия: медиальная, перимедиальная и интимальная фиброплазия; гиперплазия, аневризма или эмболия почечной артерии; артериовенозная фистула (застойная или травматическая); сегментарная артериальная окклюзия (посттравматическая); наружная компрессия почечной артерии (например, опухолью); двухсторонний стеноз почечной артерии, коарктация аорты; системные васкулиты (болезнь Такаясу, узелковый полиартериит и др.); атероэмболическое поражение почечной артерии и рестеноз ее после стентирования [6].

Различают три варианта РВГ: фибромускулярная гипертензия (ФМГ), ишемическая болезнь почек (ИБП) и аортоартериит. ИБП составляет 90% от всех случаев РВГ, доминирующей причиной является атеросклероз почечной артерии, при этом наиболее выраженные патологические изменения отмечаются в проксимальной ее части. ИБП выявляют чаще у пациентов старческого возраста, для которых характерно наличие коморбидности и снижение СКФ.

ФМГ определяют у каждого десятого больного с РВГ, и она имеет гендерные и возрастные особенности: преимущественно у молодых (15–25 лет) женщин с поражением (чаще) дистального участка почечной артерии [25].

У женщин 20–40 лет чрезвычайно редко диагностируют РВГ, причиной которой является аортоартериит, с патологическими изменениями в аорте и ее крупных ветвях (в том числе в почечных артериях). Характерно развитие вторичной, по отношению к васкулиту, ишемии почечной артерии, что приводит к формированию АГ.

Следует обратить внимание на такие клинико-лабораторные ситуации, при которых врач обязан заподозрить стеноз почечных артерий: развитие АГ в возрасте до 30 лет или после 55 лет, чаще систолического типа; резистентная или быстро прогрессирующая АГ; АГ становится преимущественно диастолической, отсутствие случаев ГБ у членов семьи, систолический шум в околопупочной области, ухудшение функционального состояния почек после приема препаратов группы ингибиторов

АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, проявляющееся увеличением уровня креатинина; разница в размерах почек при рутинном УЗИ более 1,5 см; внезапный необъяснимый отек легких; необъяснимая ХПН.

Не следует забывать о возможности васкулитов внутривисцеральных артерий быть причиной вторичной АГ. Так, микроскопический полиангиит, криоглобулинемический васкулит, гранулематоз Вегенера могут сопровождаться повышением АД. Диагностика основывается на учете специфической клиники для системных васкулитов, а также данных иммуноферментных анализов крови (антитела к цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов) и биопсии почек [8, 37].

Дисфункция щитовидной железы. Известно, что уровень гормона щитовидной железы влияет на сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление, которые, в свою очередь, являются одними из ведущих составляющих, формирующих уровень АД. Для больных со сниженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз), прежде всего для пожилого контингента, характерны повышение преимущественно ДАД, брадикардия и клинические признаки сниженного основного обмена, включающие увеличение массы тела, отеки на плотной сухой коже, выпадение волос, слабость, разрушение зубов, снижение аппетита, запоры, сонливость, заторможенность, апатичность [45, 69].

В отличие от этого *гипертиреоз* присущ больным более молодого возраста (30–50 лет), при этом может отмечаться изолированное повышение САД, т.е. чаще это изолированная систолическая гипертензия [63]. Основными причинами гипертиреоза считают диффузный токсический зоб и передозировку тиреотропных препаратов. Для него характерны сердцебиение, одышка, пароксизмы фибрилляции предсердий и суправентрикулярной тахикардии, субфебрилитет, снижение массы тела, потливость, плаксивость, нарушения сна, чувство давления или «комка» в области шеи и тремор конечностей. Следует обратить внимание на то, что гипертиреоз можно заподозрить, зафиксировав при пальпации увеличенную щитовидную железу, а также при наличии позитивных глазных симптомов (Штельвага, Мебиуса, Грефе и др.). Диагностика дисфункции щитовидной железы включает также лабораторные и инструментальные исследования. При гипотиреозе определяется повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) – наиболее чувствительного его маркера, снижение уровня трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). В отличие от этого при гипертиреозе отмечается противоположная картина: повышение уровня общего и свободного Т3 и Т4, снижение ТТГ, также может быть повышение титра антител к тиреоглобулину, микросомальной фракции щитовидной железы. Необходимо отметить, что если функциональное состояние щитовидной железы позволяет оценить также радиоизотопное сканирование с йодом¹³¹, то структурные изменения выявляют с помощью УЗИ (увеличение размеров, кистозные или узловые изменения) [13, 84].

Гиперпаратиреоз – заболевание, обусловленное гиперпродукцией паратгормона. Клинически проявляется по-

степенно нарастающей слабостью, полиурией, полидипсией, снижением массы тела,ossalгией, анорексией, тошнотой, рвотой, нарушениями стула, почечной коликой и иногда выпадением зубов. Заподозрить гиперпаратиреоз позволяют гиперкальциемия (основной и иногда единственный симптом), гиперкальцийурия и гипофосфатемия. Именно гиперкальциемия с концентрацией кальция в крови более 11 мг/дл, сопровождающаяся нормальным (10–70 пг/мл) или повышенным уровнем паратгормона может свидетельствовать о наличии у пациента гиперпаратиреоза. Рентгенологически определяется остеопороз костей кисти, резорбция концевых фаланг пальцев рук. При УЗИ почек определяется постоянно рецидивирующая мочекаменная болезнь [12].

Первичный гиперренинизм – очень редкая причина вторичной АГ, обусловлен гиперсекрецией ренина интратенальными гормоноактивными опухолями. Диагностика основана на регистрации повышенного уровня ренина в крови при исключении других состояний, приводящих к гиперренинизму. Следует дифференцировать с вторичным гиперальдостеронизмом и признаками АГ и гипокалиемии.

Наиболее распространенной формой является доброкачественная альдостеронпродуцирующая аденома, реже встречается билатеральная и узелковая гиперплазия, альдостеронпродуцирующая ренинзависимая аденома, и еще реже – гиперальдостеронизм, вызванный супрессией глюкокортикоидами. Для первичного *альдостеронизма* характерна стабильная АГ с преимущественным повышением ДАД, которая сопровождается нейромышечным синдромом (мышечная слабость, парестезии, гипер- и гипостезии, повышенная судорожная готовность, паралич как проявление гипокалиемии), а также полидипсией, полиурией, никтурией и низким удельным весом мочи [58, 61].

Для диагностики *гиперальдостеронизма* используют нагрузочную пробу с верошпином, который назначают по 100 мг 4 раза в сутки на протяжении 3 дней. Уровень калия определяют до пробы, сразу после нее и через 5 дней после пробы. Вероятность данной патологии высока, если после приема верошпиона уровень калия увеличивается более чем на 1 ммоль/л, а через 5 дней после приема препарата отмечается вновь гипокалиемия. Эффективным диагностическим методом наличия альдостеронизма является определение соотношения альдостерон/ренин в плазме крови [30, 71]. При этом за 2 нед до проведения теста следует отменить прием антигипертензивных препаратов, за исключением альфа-блокаторов и симпатолитиков, не влияющих на уровень альдостерона и ренина. Если значение соотношения альдостерон/ренин превышает 30, то у больного первичный альдостеронизм. Если данная его величина от 20 до 30 и уровень альдостерона выше 15 нг/дл (416,1 пмоль/л), пациент должен тестироваться далее. Проводится пероральная проба с нагрузкой натрием в течение 3 дней и определяется альдостерон в суточной моче. О наличии гиперальдостеронизма могут свидетельствовать уровень натрия в суточной моче более 200 мэкв и концентрация

альдостерона в моче более 14 мкг. КТ позволяет провести дифференциальную диагностику билатеральной гиперплазии надпочечников и альдостеронпродуцирующей аденомы. Для диагностики альдостеромы можно использовать сцинтиграфию с холестеролом, меченным йодом¹³¹, чувствительность метода достигает 80–95%.

Феохромоцитома – редкая опухоль, которая может быть как отдельной нозологической единицей, так и частью наследственных синдромов (множественная эндокринная неоплазия, болезнь Реклингхаузена, синдром Хиппеля–Линдау) [67]. Для больных с феохромоцитомой характерны некоторые особенности течения гипертонических кризов. Ортостатические изменения АД и частоты сердечных сокращений у нелеченых больных с АГ заставляют заподозрить феохромоцитому. У больных с феохромоцитомой АД нестабильно и плохо контролируется лекарственными препаратами. Для кризов наиболее характерна триада симптомов в виде внезапной сильной головной боли, повышенной потливости и сердцебиения, которые имеют высокую специфичность и чувствительность. В дальнейшем приступы повторяются все чаще, но тяжесть их не увеличивается. Продолжительность приступа от нескольких десятков минут (обычно) до целой недели (крайне редко). Приступы развиваются быстро, а проходят медленно, часто сопровождаются тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, болью в груди или животе, парестезией и судорогами. После приступов отмечается сильная усталость. Приступы могут быть вызваны давлением на область локализации опухоли, психическим возбуждением, физической нагрузкой, изменением позы, чиханьем, пробой Вальсальвы, гипервентиляцией, мочеиспусканием и натуживанием при дефекации. Провоцировать приступы может: никотин, потребление сыра, пива, вина, а также ангиография, интубация трахеи, общая анестезия, роды, оперативные вмешательства, прием β -адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов, морфина, метоклопрамида, дроперидола и др. У больных отмечается чувство жара, хотя кожа лица и груди бледная, конечности при этом холодные и влажные.

По особенностям течения выделяют три формы заболевания: пароксизмальная форма АГ, постоянная форма АГ и бессимптомная (отмечается у 30, 50 и 20% больных соответственно). Различают три стадии заболевания: начальную (редкие приступы с короткими гипертоническими кризами (систолическое АД до 200 мм рт. ст.); компенсированную (продолжительные приступы не чаще 1 раза в неделю с повышением систолического АД до 250 мм рт. ст. с гипергликемией, глюкозурией; в межприступный период сохраняется постоянная АГ); декомпенсированную (ежедневные продолжительные гипертонические кризы с подъемом систолического АД до 300 мм рт. ст. и сохранением гипертензии в межприступный период; сохраняется гипергликемия и глюкозурия).

Диагноз **феохромоцитомы** можно установить при определении суточной экскреции метанефринов в моче более 1,3–1,8 мг или уровня катехоламинов в плазме более 2000 пг/мл. Если последний показатель менее 2000, но более 500 пг/мл, необходимо провести клонидиновую

пробу, которая выполняется следующим образом. За 12 ч до пробы больному отменяют все антигипертензивные препараты. Если через 3 ч после приема 0,3 мг клонидина уровень катехоламинов не снижается более чем на 500 мг/л (или на 50%), то это подтверждает диагноз феохромоцитомы. При умеренной и тяжелой АГ также можно применять пробу с тропафеном: вводят внутривенно 1 мл 1–2% раствора тропафена, и при снижении АД в течение 5 мин на 40/25 мм рт. ст. по сравнению с исходным можно заподозрить наличие феохромоцитомы. Далее выполняется КТ, МРТ и сцинтиграфия с мета-¹³¹I-бензилгуанидином для определения места расположения опухоли [29, 81].

Синдром и болезнь Иценко–Кушинга характеризуются гиперкортицизмом – избыточной секрецией корковым веществом надпочечников глюко- и минералокортикоидов [44]. Болезнь Иценко–Кушинга – патология, развивающаяся вследствие двухсторонней диффузной гиперплазии коркового вещества надпочечников с повышенной секрецией кортизола под влиянием избыточного синтеза адренокортикотропного гормона передней доли гипофиза или кортикотропин-рилизинг гормона гипоталамусом. Синдром Иценко–Кушинга обусловлен эндогенной гиперсекрецией (кортизолсекретирующая аденома или аденокарцинома) или длительным экзогенным введением глюкокортикостероидов.

Гиперкортицизм характеризуется систолидиастолической АГ без гипертензивных кризов. Клинико-лабораторно гиперкортицизм может быть заподозрен при наличии у больного: необъяснимого остеопороза, снижения тонуса мышц и мышечной слабости с дальнейшим развитием атрофии, петехий и кровоизлияний на коже, гипокалиемии и гиперкальциемии, абдоминального ожирения, гиперволемии, ДАД более 105 мм рт. ст., стрий красного цвета на коже туловища, сухой и истонченной кожи с гнойничковыми высыпаниями, отеков, гирсутизма, олигоменореи, «лунообразного» лица, вирилизма, гирсутизма, гипертрихоза и гипергликемии или нарушения толерантности к глюкозе и гиперлипидемии (симптомы приведены в порядке убывания специфичности). Анализ принимаемых пациентом препаратов позволит подтвердить экзогенный характер гиперкортицизма (прием кортикостероидов). Учитывая низкую частоту развития синдрома Кушинга, его диагностику необходимо проводить в том случае, если исключены все причины, приводящие к развитию АГ. «Золотым» стандартом выявления синдрома Кушинга является определение уровня кортизола в крови и моче [32]. Уровень кортизола более 5 мкг/дл в крови после супрессивной пробы с дексаметазоном (1 мг на ночь) и более 300 мкг/сут в суточной моче – диагностические критерии синдрома Кушинга, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью (98%). Неизменные значения уровня кортизола позволяют исключить данную патологию. Следует отметить, что низкий уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме говорит о наличии первичного процесса в надпочечниках. Нормальный или незначительно повышенный уровень АКТГ, при негативном дексаметазоновом

тесте, свидетельствует о том, что у пациента болезнь Иценко–Кушинга или активация кортикотропинзависимых механизмов. Тогда необходимо провести пробу с введением 2–8 мг дексаметазона. При этом АКТГ-зависимая активация угнетается, а эктопическая не изменяется. Дифференциации данных состояний поможет проба с введением 100 мг кортикотропин-релизинг гормона, при этом при болезни Иценко–Кушинга отмечается угнетение синтеза кортизола и АКТГ, а при внемозжечковой локализации опухоли синтез не изменяется. Этот тест можно проводить также взяв кровь из нижней каменистой пазухи. Если концентрация АКТГ в крови из пазухи будет более чем в 3 раза больше, чем в периферической крови, опухоль имеет гипофизарную локализацию. Визуализацию опухоли позволяют сделать КТ и МРТ.

Акромегалия – этиологический фактор эндокринной АГ, проявляющийся в возрасте 30–55 лет вследствие синтеза гормона роста (ГР) опухолями гипофиза [42, 47]. ГР могут секретировать также рак поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легкого. Клинические признаки специфичны: массивная нижняя челюсть, надбровные дуги и нос; увеличены размеры кистей и стоп. Следует отметить, что у больного акромегалией в крови повышен уровень не ГР (в норме не более 10 мкг/л), а инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Для диагностики акромегалии выполняется тест с супрессией синтеза ГР после нагрузки глюкозой (глюкозотолерантный тест). Если результатом его будет отсутствие способности снизить уровень ГР менее 1 нг/мл через 1–2 ч, то далее нужно выполнить МРТ или КТ гипофиза, с помощью количественной периметрии определить поля зрения, которые изменяются при акромегалии. Затем больному следует провести КТ брюшной полости и легких с целью выявления опухоли, синтезирующей релизинг-гормон ГР [75].

Адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников) характеризуется генетически обусловленным нарушением синтеза глюкокортикостероидов вследствие недостатка ответственных за их синтез ферментов, проявляющимся иногда повышением АД. Именно гипертоническая форма данного синдрома формируется благодаря избыточному синтезу минералокортикоидов. Диагностика основана на выявлении избытка кортизола и тестостерона в крови, повышенной экскреции 17-кетостероидов с мочой.

Карциноид – синдром, редко вызывающий симптоматическую АГ. Карциноидные опухоли выявляют чаще всего в кишечнике, поджелудочной железе, бронхах. Особенностью этой патологии является секреция этими опухолями брадикинина, серотонина и других вазоактивных нейрогормонов, обуславливающих особенности клиники. К таковым можно отнести: ощущение приливов, снижение массы тела, бронхоспазмы, диарею, симптомы правожелудочковой недостаточности (набухание вен шеи, увеличение правого желудочка, легочная гипертензия, систолический или диастолический шум в месте проекции трехстворчатого клапана, парадоксальное движение

межжелудочковой перегородки, экссудативный плеврит) и АГ. Диагностика карциноида включает обзорную рентгенограмму органов грудной клетки, трансторакальную или трансэзофагальную эхокардиографию и определение основного метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче [10, 27].

Очень редко возникает вторичная АГ, причиной которой является *эндотелинпродуцирующая опухоль* (синтезирует эндотелин-1 – сильный вазоконстриктор). Диагностика основана на определении высокой концентрации эндотелина-1 в плазме крови, поскольку клиническая картина неспецифична.

Гемодинамические. АГ в старших возрастных группах характеризуется диспропорциональным повышением систолического и пульсового АД. Возрастные, а также связанные с патологией и однотипные по направленности изменения артерий эластического типа определяют высокую частоту в старости изолированной систолической гипертензии (ИСГ), обозначаемой как повышение исключительно САД (140 мм рт. ст. и выше) на фоне нормальных значений ДАД (менее 90 мм рт. ст.). Центральное место в формировании ИСГ отводится повышенной ригидности артерий, связанной с системным артериосклерозом и кальцинозом. ИСГ не рассматривается как самостоятельная нозология. Наличие ИСГ не исключает вторичный характер гипертензии – диспропорциональное повышение САД, обусловленное снижением податливости крупных артерий, может наблюдаться как при ГБ, так и при симптоматических АГ. Наличие атриовентрикулярной блокады может также обуславливать формирование АГ по гемодинамическому пути.

Коарктация аорты (КА) – это врожденная кардиоваскулярная патология, обусловленная сужением аорты, при этом наиболее часто лоцируется дистальнее от места отхождения левой подключичной артерии, где боталлов проток впадает в аорту. КА является второй по распространенности причиной АГ у детей, и в 2–5 раз чаще встречается у мальчиков. Чаще всего диагноз КА устанавливают в первые годы жизни пациента после планового осмотра педиатром и проведения трансторакальной эхокардиографии по поводу развития симптомов сердечной недостаточности [49]. В зрелом возрасте выявить данную патологию позволяет специфическая клиническая картина: периодически возникающая головная боль при физических нагрузках, похолодание нижних конечностей и периодическая хромота. Наиболее значимыми клиническими признаками КА являются следующие: разница в уровне САД на верхних и нижних конечностях >20 мм рт. ст., отсутствие пульса на бедренной артерии, шум в точках проекции аорты, в межлопаточной области из-за турбулентного кровотока в коллатеральных, иногда можно зафиксировать пульсацию на шее или передней поверхности грудной клетки. Диагностика КА основывается на данных рентгенографии (определяется узурация ребер в зрелом возрасте), трансторакальной эхокардиографии (ГЛЖ и наличие стеноза), трансэзофагальной эхокардиографии и, в случае необходимости, КТ и МРТ с контрастированием.

ИСГ может выявляться при недостаточности аортального клапана (НАК), открытом боталловом протоке (ОБП), артериовенозной фистуле, болезни Педжета, бери-бери и при гиперкинетическом типе циркуляции. Для этих больных характерно усиление I сердечного тона и акцент II на легочной артерии, отмечается III на верхушке и ранний систолический или мезосистолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. У больных с НАК выслушивается диастолический шум вдоль левого края грудины в третьем-четвертом межреберье, у пациентов с ОБП – систолический шум в межлопаточной и подключичной областях. Диагностика данных состояний происходит с помощью доплер-эхокардиографии: при НАК – определяется регургитация во время диастолы в выносящем отделе аорты; при ОБП – шунт из дистальной в центральную часть легочной артерии и при выраженной легочной гипертензии – из легочной артерии в аорту.

Клиническая картина системной артериовенозной фистулы зависит от основной патологии, размера и локализации шунта, при этом часто определяется симптом Бренхема – замедление частоты сердечных сокращений при сдавлении артериовенозной аневризмы [79].

ИСГ может выявляться при болезни Педжета, для которой характерны боль и деформация скелета. Диагноз данной патологии может быть установлен при увеличении уровня щелочной фосфатазы при рутинном биохимическом анализе крови и при регистрации поражения костей по данным рентгенологических методов диагностики.

Вторичная АГ может развиваться при болезни бери-бери, причиной которой является длительная и тяжелая недостаточность тиамина. Клинически характеризуется общим истощением, признаками периферической полинейропатии с сенсорно-моторными нарушениями.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является весомой причиной вторичной АГ [66, 72]. Различают легкое, умеренное и тяжелое ОАС. Больного с ОАС беспокоит сонливость в дневное время, апатия, головная боль в утреннее время, нарушение качества сна (частое прерывание сна, отсутствие ощущения восстановления сил после сна), нарушение памяти, изменение личности, уменьшение продолжительности концентрации внимания. Клинически ОАС проявляется громким храпом, наличием остановки дыхания, избыточной массой тела или ожирением, а также увеличением объема шеи у пациента. Диагностику ОАС позволяет улучшить расспрос супруга. Необходимо исследовать состояние носовой и ротовой полости, гортани и глотки, направив к оториноларингологу, с целью исключения заболеваний и аномалий развития, что может быть причиной ОАС. «Золотым» стандартом выявления ОАС считается полисомнография с ночной пульсоксиметрией и выполнением суточного мониторинга АД, для оценки взаимосвязи нарушений сна и циркадного ритма АД, но для ее реализации требуется сертифицированная лаборатория исследования расстройств сна [15, 19, 54].

АГ, обусловленная острым стрессом, регистрируется при оперативном лечении (длительность повышения АД

не более суток после операции), при политравме (АГ в течение нескольких дней после травмы), при гипогликемии (особенно индуцированная неправильным введением инсулина), при отмене алкоголя (развивается через 2–3 дня после последнего приема алкоголя), при реанимационном лечении (при проведении агрессивной инфузионной терапии). Диагноз стрессовой АГ может быть установлен, если точно известно, что и до, и после стресса регистрируется нормальный уровень АД [46].

Неврологическая АГ может быть обусловлена такими состояниями: повышением внутричерепного давления, квадриплегией, синдромом Гийена–Барре, а также первичной или семейной вегетативной дистонией. Повышение внутричерепного давления возникает при препарировании шейного отдела спинного мозга, введении местных анестетиков, при закрытой травме головы, субарахноидальном кровоизлиянии, инсульте, опухолях и метастазах в мозге и вызывает повышение системного АД. Чаще всего эти АГ кратковременные, при этом длительная АГ может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза [36, 51].

АГ при квадриплегии (возникает при повреждении шейного и верхнего грудного отдела позвоночника) может быть как транзиторной, так и устойчивой и проявляется такой клинической симптоматикой: головной болью, приливами, повышенным потоотделением, судорогами и неврологическим дефицитом, а также брадикардией [55].

У больных с синдромом Гийена–Барре развитие вегетативной дисфункции характеризуется эпизодическим повышением АД и тахикардией, чередующимися с АГ и брадикардией. Для идиопатической, первичной или семейной вегетативной дистонии характерна ортостатическая гипотензия, у половины пациентов с данной патологией отмечается повышение АД в горизонтальном положении, что осложняет коррекцию АД [33, 76].

Пулмогенная артериальная гипертензия (ПГ) может развиваться у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. ПГ характеризуется повышением системного АД на фоне патологических изменений в легких, сопровождающихся значительными изменениями функции внешнего дыхания (ФВД) и снижением парциального давления кислорода крови. Отмечена связь развития ПГ с бронхообструкцией, гипоксией, гиперкапнией, нарушениями легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения. При ПГ выявляют большее число пациентов с нарушенным циркадным ритмом АД, с более выраженной легочной гипертензией и более глубокими нарушениями ФВД и газового состава крови, увеличением показателей агрегации тромбоцитов, чем при ГБ.

Известно, что ожирение связано с АГ. При этом одним из важных факторов развития АГ является увеличение массы тела, развившееся недавно и за короткий временной интервал. У больных с ожирением (индекс массы тела более 30 кг/м²) и АГ также определяют нарушения липидного, углеводного, жирового и минерального обмена, являясь составной частью метаболического синдрома [5, 77].

АГ наблюдается у 1/3 больных *эритремией*. Заболевание связано с увеличением объема циркулирующей крови, количества эритроцитов с замедленным кровотоком в результате повышенной ее вязкости. Полицитемия развивается постепенно, иногда больной попадает в стационар с различными осложнениями (кровотечение, тромбоз, инфаркт миокарда). При осмотре больных кожа лица, ушей, кончика носа, шеи, дистальных отделов конечностей и видимые слизистые оболочки имеют красно-цианотичную окраску. Пациенты предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, усталость, бессонницу, ощущение тяжести в голове, шум в ушах, онемение и пощипывание в пальцах, иногда возникает нарушение зрения вплоть до преходящей слепоты. Исследование глазного дна выявляет застойные извилистые сосуды, может наблюдаться отек соска зрительного нерва. Диагноз подтверждает наличие трех основных критериев или сочетание первых двух основных критериев и любого из двух дополнительных. Основные критерии: эритроцитоз, насыщение артериальной крови кислородом выше 92%, спленомегалия. Дополнительные критерии: лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение активности щелочной фосфатазы и повышение концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Болезнь Гайсбека – полицитемия в сочетании с АГ. Для этой патологии характерно отсутствие эффекта от приема анальгетиков при выраженной головной боли. Больные предрасположены к развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

АГ при беременности выявляется в 6% случаев и классифицируется следующим образом:

1. АГ, существовавшая ранее, то есть повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., регистрируют до беременности и/или до 20 нед, гипертензия сохраняется после родов (более чем 42 дня).

2. АГ, обусловленная беременностью, или поздний гестоз, возникающий после 20 нед и сопровождающийся нарушением перфузии органов, при этом разделяют: гестационную гипертензию, характеризующуюся только повышением АД; преэклампсию, или гестационную гипертензию с протеинурией (≥ 300 мг/л или ≥ 300 мг/сут); эклампсию, характеризующуюся приступом эпилептиформных судорог, обусловленных гипертензивной энцефалопатией у женщин с преэклампсией.

Клиническими проявлениями АГ при беременности являются: головная боль, головокружения, зрительные расстройства, мелькание «мушек» перед глазами, изменения ментального статуса и носовые кровотечения. Преэклампсия характеризуется такими признаками: почечная недостаточность, протеинурия, нарушение функции печени, неврологические изменения (судороги и гиперрефлексия с головной болью и клонусом), а также гематологические нарушения (тромбоцитопения, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) [60, 68].

Синдром Лидлла – наследственная патология, проявляющаяся АГ, потерей калия с мочой и метаболическим алакалозом [28, 85]. Начало АГ характерно для подросткового возраста. Клинически определяется общая слабость,

парестезии, полиурия, полидипсия, боль в эпигастриальной области и острый паралич. Лабораторно – гипоренинемия и гипоальдостеронемия [40].

Синдром Гордона – это редкое заболевание, обусловленное повышением реабсорбции хлора в дистальных отделах нефрона. Характерно сочетание АГ и гиперкалиемии, метаболического ацидоза, гиперволемии, гипоренинемии, гипоальдостеронемии, снижения чувствительности почек к минералокортикоидам.

Синдром Робертсона–Кихара – АГ за счет гиперпродукции ренина опухолью юктагломерулярных клеток почки (первичный ренинизм).

Синдром Барре–Массона – заболевание, связанное с образованием в сосудистом русле гломангиом – небольших гломусных опухолей, расположенных в дерме, слизистых оболочках, мышцах, костях, внутренних органах. Вырабатываемое этими опухолями пока неидентифицированное вещество вызывает повышение АД, тахикардию, лихорадку, приступы удушья, психоэмоциональные нарушения.

Синдром Турнера – множественные врожденные дефекты, зависящие от хромосомных аномалий: гипогенитализм или крипторхизм, глухота сопряжены у части больных (15–20%) с АГ и гипоренинемией за счет избыточного образования минералокортикоидов.

Синдром Мартореля – появление у больных, чаще женщин пожилого возраста, симметрично расположенных язв на голених (на фоне высокого и устойчивого АД). При этом пульс на артериях нижних конечностей сохраняется.

Дифференциальная диагностика с другими состояниями

Псевдогипертензия – феномен несжимаемого пульса – наблюдается в условиях ригидной артерии чаще у людей старшего возраста и характеризуется завышением значений САД и ДАД при измерении непрямими методами по сравнению с инвазивным – внутриаптериальным. При этом речь идет как о псевдогипертензии – ложной диагностике АГ у нормотензивных лиц, так и эффекте псевдогипертензии – завышении степени тяжести истинной АГ. О псевдогипертензии можно думать при очень высоких значениях АД (особенно диастолической гипертензии, не типичной для старых людей), которые не сопряжены с ожидаемыми изменениями со стороны органов-мишеней и могут сопровождаться асимметрией АД (превышает 10 мм рт. ст.). Для диагностики *псевдогипертензии* предложена проба Ослера – регистрация АД одновременно пальпаторно на лучевой артерии и аускультативно над плечевой артерией. Однако пока не существует единой точки зрения о контрольных значениях допустимых различий в уровне АД (приводятся цифры 10 и 15 мм рт. ст.). Данные о частоте феномена псевдогипертензии, основанные на сопоставлении результатов пробы Ослера и прямого внутриаптериального измерения АД у пациентов, варьируют в широких диапазонах (от 1,5 до 33 %), что определяется как субпопуляцией обследованных, их возрастом, так и реализованными методами непрямого измерения АД. Единственным на-

дежным методом выявления псевдогипертензии и регистрации истинного уровня АД является прямое внутриартериальное измерение.

Феномен «белого халата» – это эмоциональная реакция человека при общении с медперсоналом, когда может наблюдаться реакция по типу временной симпатикотонии с повышением АД и пульса. Он может наблюдаться как у здоровых, так и больных с АГ и не только приводит к гипердиагностике АГ как таковой, но и считается фактором, затрудняющим оценку ее истинной тяжести и, соответственно, определяющим неадекватную антигипертензивную терапию [53].

Более широким понятием в кардиологии является офисная гипертензия или «гипертензия белого халата» (чаще наблюдается у мужчин и ассоциирует с возрастом) [4]. Офисная гипертензия определяется при уровне офисного АД 140/90 мм рт. ст. и более, тогда как среднее дневное АД при суточном мониторировании АД ниже 135/85 мм рт. ст. [83]. Для исключения «домашней гипертензии» и «гипертензии белого халата» необходимо провести суточное мониторирование АД и домашний самомониторинг [41].

Псевдокушингоидное состояние может развиваться под влиянием психического либо соматического заболевания, а также (достаточно часто) при алкоголизме и ВИЧ-инфекции. Пациенты с данным состоянием имеют внешний вид, схожий с истинным «кушингоидом», у них часто выявляют повышенное АД, но при этом значимых изменений концентрации гормонов надпочечников нет.

На рисунке представлен алгоритм для дифференциальной диагностики возможных причин АГ, который, безусловно, поможет врачу в его клинической практике.

Список литературы

1. Age- and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the SardiNIA Study / A. Scuteri, S.S. Najjar, M. Orru et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 19. – P. 532–541.
2. Alderman M.H. Resistant hypertension: a clinical syndrome in search of a definition / M.H. Alderman // American Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 21 (9). – P. 965–966.
3. Anderson G.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients / G.H. Anderson, N. Blakeman, D.H. Streeten // Journal of Hypertension. – 1994. – Vol. 12 (5). – P. 609–615.
4. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis / A.M. Thompson, T. Hu, C.L. Eshelbrenner et al. // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – P. 913–922.
5. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana et al. // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 71–82.
6. Baumgartner I. Renovascular hypertension: screening and modern management / I. Baumgartner, L.O. Lerman // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1590–1598.
7. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation / J.J. Mourad, G. des Guetz, H. Debbabi, B.I. Levy // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19 (5). – P. 927–934.

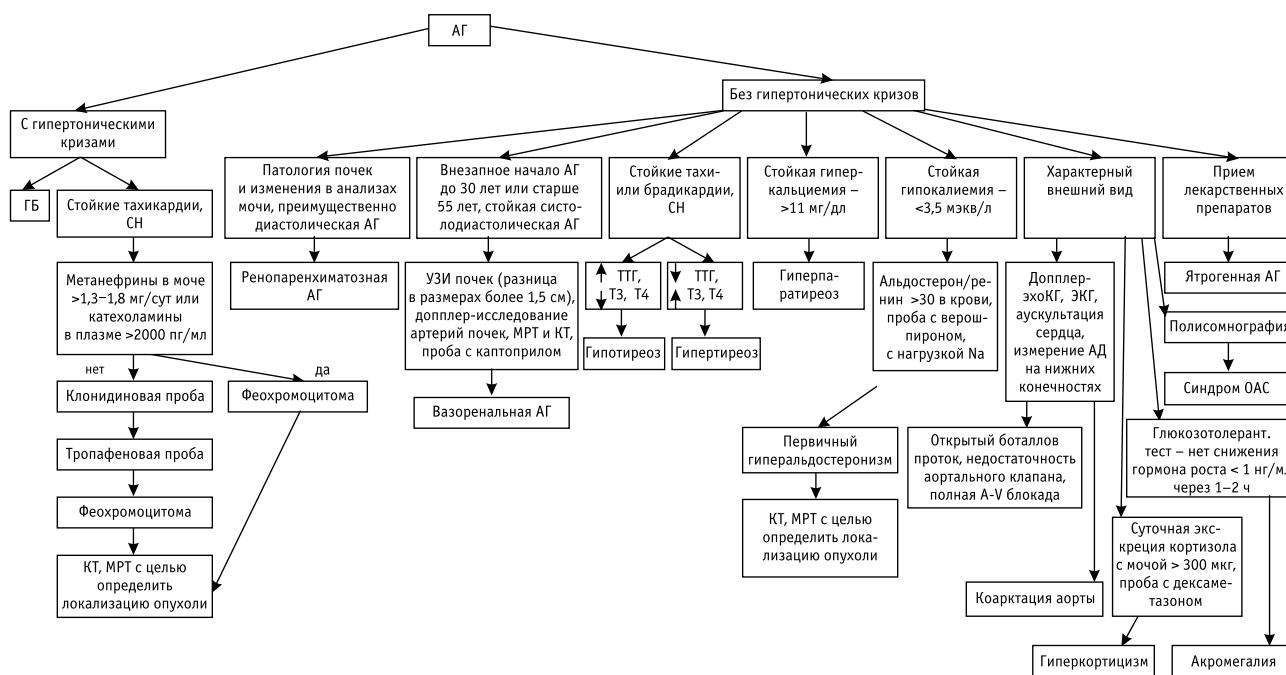


Рисунок. Алгоритмический подход к дифференциальной диагностике АГ.

Примечание: синдром ОАС – синдром обструктивного апноэ сна, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, доплер-эхоКГ – доплер-эхокардиография, ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин).

8. Buhaescu I. Systemic vasculitis: still a challenging disease / I. Buhaescu, A. Covic, J. Levy // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46 (2). – P. 173–185.
9. Campese V.M. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? / V.M. Campese, N. Mitra, D. Sandee // *Kidney International.* – 2006. – Vol. 69 (6). – P. 967–973.
10. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterizations and echocardiography / P.A. Robiolo, V.H. Rigolin, J.S. Wilson et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 790–795.
11. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison / C.P. Cannon, S.P. Curtis, G.A. Fitzgerald et al. // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 1771–1781.
12. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor / R.Z. Lewanczuk, L.M. Resnick, M.S. Ho et al. // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 12 (1). – S11–S16.
13. Congestive heart failure dilated cardiac ventricles and sudden death in hyperthyroidism / J. Shirani, M.M. Barron, M.L. Pierre-Louis et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 365–368.
14. Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis / T. Leiner, M.W. de Haan, P.J. Nelemans et al. // *European Radiology.* – 2005. – Vol. 15 (11). – P. 2219–2229.
15. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial / L. Lozano, J.L. Tovar, G. Sampol et al. // *Journal of Hypertension.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2161–2168.
16. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006 / E. Falaschetti, M. Chaudhury, J. Mindell, N. Poulter et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53. – P. 480–486.
17. de Mast Q. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review / Q. de Mast, J.J. Beutler // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1333–1340.
18. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17- β -estradiol, in postmenopausal women with hypertension / W.B. White, V. Hanes, V. Chauhan et al. // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48 (2). – P. 246–253.
19. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea / T.A. Dernaika, G.T. Kinasewitz, M.M. Tawket et al. // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 103–107.
20. Effect on blood pressure of lumiracoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis and controlled hypertension: a randomized trial / T.M. MacDonald, J.Y. Reginster, T.W. Littlejohn et al. // *Journal of Hypertension.* – 2008. – Vol. 26 (8). – P. 1695–1702.
21. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study / J.P. Spano, C. Chodkiewicz, J. Maurel et al. // *Lancet.* 2008. – Vol. 371. – P. 2101–2108.
22. Endocrine arterial hypertension: therapeutic approach in clinical practice / A. Mazza, M. Armigliato, S. Zamboni et al. // *Minerva Endocrinologica.* – 2008. – Vol. 33 (4). – P. 297–312.
23. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.
24. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24. – P. 779–785.
25. Fibromuscular dysplasia- a rare cause of renovascular hypertension. Case study and overview of the literature data / O. Geavlete, C. Cilin, M. Croitoru et al. // *J. Med. Life.* – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 316–320.
26. Forman J.P. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men / J.P. Forman, E.B. Rimm, G.C. Curhan // *Archives of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 167 (4). – P. 394–399.
27. Gaos C.M. Carcinoid heart disease / C.M. Gaos, M.M. Nasser, C. Wilansky // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 13–46.
28. Garovic V.D. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment / V.D. Garovic // *Mayo Clin. Proc.* – 2000. – Vol. 75 (10). – P. 1071–1076.
29. Heart rate variability in pheochromocytoma / B. Dabrowska, A. Dabrowski, P. Pruszczyk et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 76 (16). – P. 1202–1204.
30. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients / M. Stowasser, R.D. Gordon, T.G. Gunasekera et al. // *Journal of Hypertension.* – 2003. – Vol. 21 (11). – P. 2149–2157.
31. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a Small molecule angiogenesis inhibitor / N. Steeghs, H. Gelderblom, J.O. Roodt et al. // *Clinical Cancer Research.* – 2008. – Vol. 14 (11). – P. 3470–3476.
32. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management / A. Sacerdote, K. Weiss, T. Tran et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2005. – Vol. 7 (3). – P. 212–218.
33. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure / T. Vagaonescu, D. Saadia, S. Tuhim et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 725–726.
34. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography / Rountas C., Vlychou M., Vassiou K. et al. // *Ren. Fail.* – 2007. – Vol. 29 (3). – P. 295–302.

35. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Wu, J.J. Chen, A. Kudelka et al. // *Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9 (2). – P. 117–123.
36. Indicators of dysautonomia in severe Guillain-Barre syndrome / G. Pfeiffer, B. Schiller, J. Kruse et al. // *J. Neurol.* – 1999. – Vol. 246. – P. 1015–1022.
37. Jennette J.C. The pathology of vasculitis involving the kidney / J.C. Jennette, R.J. Falk // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 24 (1). – P. 130–141.
38. Juxtaglomerular apparatus tumor: a rare, surgically correctable cause of hypertension / J.N. Rubenstein, S.E. Eggener, M.R. Pins et al. // *Rev. Urol. Fall.* – 2002. – Vol. 4 (4). – P. 192–195.
39. Kaplan N.M. Resistant hypertension / N.M. Kaplan // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 23 (8). – P. 1441–1444.
40. Liddle's syndrome: prospective genetic screening and suppressed aldosterone secretion in an extended kindred / J.W. Findling, H. Raff, J.H. Hansson et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82 (4). – P. 1071–1074.
41. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure/ G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 846–853.
42. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist / A.J. van der Lely, R.K. Hutson, P.J. Trainer et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1754–1759.
43. Lubianca J.N. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women / J.N. Lubianca, C.S. Faccin, E.D. Fuchs // *Contraception*. – 2003. – Vol. 67 (1). – P. 19–24.
44. Magiakou M.A. Hypertension in Cushing's syndrome/ M.A. Magiakou, P. Smyraki, G.P. Chrousos et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 467–482.
45. Martinez M. Making sense of hypothyroidism. An approach to testing and treatment // M. Martinez, D. Derksen, P. Kapsner / *Postgrad. Med.* – 1993. – Vol. 93. – P. 135–145.
46. Mathias C.J. Role of the central nervous system in human secondary hypertension / C.J. Mathias // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 1987. – Vol. 10 (Suppl. 12). – P. 93–99.
47. Maugans T.A. Diagnosis and treatment of acromegaly/ T.A. Maugans, M.L. Coates // *Am. Fam. Physician*. – 1995. – Vol. 52. – P. 207–213.
48. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006 / M.L. Veronese, A. Mosenkis, K.T. Flaherty et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24 (9). – P. 1363–1369.
49. Nonductal dependent coarctation: a 20-year study of morbidity and mortality comparing early-to-late surgical repair / M. Giuffre, L. Ryerson, D. Chapple et al. // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 97 (3). – P. 352–356.
50. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2008. – Vol. 16 (2). – P. 137–162.
51. Pallini R. Chronic arterial hypertension as unique symptom of brainstem astrocytoma / R. Pallini, L. Lauretti, E. Fernandez // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 1473–1574.
52. Pemberton J. Imaging of the aorta / J. Pemberton, D.J. Sahn // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 97 (suppl. 1). – P. 53–60.
53. Pierdomenico S.D. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis / S.D. Pierdomenico, F. Cuccurullo // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24. – P. 52–58.
54. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension / M.A. Martinez-Garcia, R. Gimez-Aldarayn, J.J. Soler-Cataluca et al. // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 29 (5). – P. 951–957.
55. Pressor dose responses and baroreflex sensitivity in quadriplegic spinal cord injury patients / H. Krum, W.J. Louis, D.J. Brow et al. // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10. – P. 245–250.
56. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study / N. Danon-Hersch, P. Marques-Vidal, P. Bovet et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16. – P. 66–72.
57. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007 / M. Kastarinen, R. Antikainen et al. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1552–1559.
58. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study / S. Douma, K. Petidis, M. Dumas et al. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1921–1926.
59. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study / K.J. Hansen, M.S. Edwards, T.E. Craven et al. // *J. Vase surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 443–451.
60. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 402–414.
61. Primary aldosteronism: A Japanese perspective / F. Satoh, R. Morimoto, Y. Iwakura et al. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 11–14.
62. Primary Aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension / G.E. Umpierrez, P. Cantey, D. Smiley et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30 (7). – P. 1699–1703.
63. Prisant L.M. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension / L.M. Prisant, J.S. Gujral, A.L. Mulloy // *J. Clin. Hypertens.* – 2006. – Vol. 8 (8). – P. 596–599.
64. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a

- general outpatient clinic in Japan / M. Omura, J. Saito, K. Yamaguchi et al. // *Hypertens. Res.* – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 193–202.
65. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study / M.S. Edwards, T.E. Craven, G.L. Burke et al. // *Arch. Int. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 207–213.
66. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism / A. Di Murro, L. Petramala, D. Cotesta et al. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 165–172.
67. Role of cortical sparing adrenalectomy and novel variant of mutation in patient with von Hippel-Lindau disease / R.J. Boaz, P. Ramakant, A. Ebenazer et al. // *Indian J. Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 15, Suppl 4. – S 402–S 405.
68. Rossi A.C. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis / A.C. Rossi, P.M. Mullin // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 158. – P. 9–16.
69. Saadi H. Clinical Implications of the interaction between hypothyroidism and the cardiovascular system / H. Saadi // *Cleve Clin. J. Med.* – 1997. – Vol. 64. – P. 93–98.
70. Sarafidis P.A. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment / P.A. Sarafidis, G.L. Bakris // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – Vol. 52 (22). – P. 1749–1757.
71. Schwartz G.L. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity / G.L. Schwartz, S.T. Turner // *Clinical Chemistry.* – 2005. – Vol. 51 (2). – P. 386–394.
72. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension / C.C. Gonzaga, K.K. Gaddam, M.I. Ahmed et al. // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2010. – Vol. 6 (4). – P. 363–368.
73. Sica D.A. Endocrine causes of secondary hypertension / D.A. Sica // *Journal of Clinical Hypertension.* – 2008. – Vol. 10 (7). – P. 534–540.
74. Slovut D.P. Current causes: Fibromuscular dysplasia / D.P. Slovut, J.W. Olin // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1862–1871.
75. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria/ J. Kreutzer, M.L. Vance, M.B. Lopes et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (9). – P. 4072–4077.
76. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure / J.R. Shannon, J. Jordan, A. Diedrich et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2710–2715.
77. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications / R. Romero, J. Bonet, A. de la Sierra et al. // *Blood Press.* – 2007. – Vol. 16. – P. 347–353.
78. Viera A.J. Diagnosis of Secondary Hypertension: An Age-Based Approach / A.J. Viera, D.M. Neutze // *Am. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 82 (12). – P. 1471–1478.
79. Wattanasirichaigoon S. Branham's sign is an exaggerated Bezold-Jarisch reflex of arteriovenous fistula / S. Wattanasirichaigoon, F.B. Pomposelli // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 26. – P. 171–172.
80. Weber M.A. Treatment of patients with hypertension and arthritis pain: new concepts / M.A. Weber // *Am. J. of Med.* – 2009. – Vol. 122 (5). – S16–S22.
81. Werbel S.S. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management / S.S. Werbel, K.P. Ober // *Med. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol. 79. – P. 131–153.
82. White C.J. Management of renal artery stenosis: the case for intervention, defending current guidelines, and screening (drive-by) renal angiography at the time of catheterization / C.J. White // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 52. – P. 229–237.
83. White-coat hypertension in the elderly. Echocardiographic analysis. A substudy of the EPICARDIAN project/ R. Puchades, J.M. Ruiz-Nodar, F. Blanco et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2010. – Vol. 63 (11). – P. 1377–1381.
84. Woeber K.A. Thyrotoxicosis and the heart/ K.A. Woeber // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 94–98.
85. Zhang J. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States / J. Zhang, S. Meikle, A. Trumble // *Hypertens. Pregnancy.* – 2003. – Vol. 22 (2). – P. 203–212.
86. Zhu X. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis / X. Zhu, K. Stergiopoulos, S. Wu // *Acta Oncologica.* – 2009. – Vol. 48 (1). – P. 9–17.

Дифференційна діагностика артеріальної гіпертензії

В.Є. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. В огляді наведено сучасні дані про диференційну діагностику артеріальної гіпертензії (АГ) відповідно до чинних рекомендацій Української асоціації кардіологів і Європейського товариства кардіологів. Наголошено на значенні об'єктивного клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження для розпізнавання окремих форм АГ. Викладено принципи диференційної діагностики різних форм вторинної АГ: окремих варіантів ендокринної АГ, реноваскулярної, ренопаренхіматозної, екзогенної, гемодинамічної, у разі наявності синдрому нічного апное, нейрогенної, при вагітності та ожирінні. Особливу увагу приділено проведенню диференційної діагностики «гіпертензії білого халата» та «домашньої гіпертензії». В огляді представлено алгоритм диференційної діагностики АГ.

Ключові слова: есенційна артеріальна гіпертензія, вторинна артеріальна гіпертензія, моніторування артеріального тиску.

Differential diagnosis of arterial hypertension

V.E. Kondratiuk

SUMMARY. This work reviews the latest data on the differential diagnosis of arterial hypertension in accordance with the current guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology and European Society of Cardiology. The significance of objective clinical examination, laboratory investigations and instrumental methods for recognizing separate types of arterial hypertension is emphasized. Principles of differential diagnosis of various types of secondary arterial hypertension have been stated: endocrine, renal vascular, renal parenchymatous, exogenous, drug-induced, hemodynamic, neurogenic, in the presence of obstructive sleep apnea, pregnancy and obesity. Particular attention is paid to the differential diagnosis of «white-coat and masked hypertension». The algorithm of differential diagnosis of arterial hypertension is given.

Key words: essential arterial hypertension, secondary hypertension, blood pressure monitoring.

Адрес для переписки:

Виталий Евгеньевич Кондратюк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

01023, Киев, ул. Шелковичная, 39/1

НОВИНИ

Низкий пульс при физических нагрузках связан с риском ФП в будущем

Данные длительного проспективного исследования с участием здоровых норвежских мужчин среднего возраста свидетельствуют о том, что низкий пульс во время физических нагрузок средней интенсивности ассоциирован с риском возникновения фибрилляции предсердий (ФП) в будущем.

По словам автора исследования, у лиц, у которых частота сердечных сокращений (ЧСС) не превышала 100 в 1 мин после 6-минутной нагрузки, отмечался достоверно более высокий риск возникновения ФП в будущем,

чем у мужчин с пульсом выше 125 в 1 мин.

В исследовании, продолжавшемся с 1972 по 1975 г., приняли участие более 2000 мужчин. Все они были здоровы и не имели признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

В течение 30-летнего периода наблюдения у 13% мужчин развилась ФП в возрасте в среднем 71 год. Выявлено, что возраст, систолическое артериальное давление в покое, ударный объем, гипертрофия левого желудочка и низкая ЧСС при нагрузке средней интенсивности на велосипеде (100 Вт) были предикторами ФП. У лиц с ЧСС более 100 в 1 мин во время нагрузки риск возникнове-

ния ФП был на 15% ниже, чем у участников с ЧСС менее 100 в 1 мин.

По словам исследователей, данные в отношении повышенного риска ФП, ассоциированного с низким пульсом при умеренных нагрузках у здоровых мужчин среднего возраста, могут свидетельствовать об участии неадекватной реакции ЧСС на нагрузки с пролонгированной парасимпатической активностью. Таким образом, пароксизмальные ФП вагусного происхождения могут быть особенно существенны у спортсменов-мужчин без сопутствующих заболеваний сердца.

Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology

УДК 616.831-005.1+616.831-005.4:575

В.В. Кузнецов¹, Д.В. Шульженко¹, Л.А. Лившиц², Н.В. Ларина³¹Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев³Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» МЗ Украины, Симферополь

Особенности структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших инсульт, с различными вариантами полиморфизма гена eNOS

АННОТАЦИЯ

В результате анализа структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом полиморфизма гена eNOS установлено, что наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга характерны для больных носителей 4a4a полиморфизма. Так, у больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с больными носителями 4a4b и 4b4b полиморфизма в пораженном полушарии статистически достоверно выше интенсивность медленных ритмов (дельта и тета) во всех областях головного мозга и ниже интенсивность в диапазоне быстрых ритмов – альфа (в лобной, височной, затылочной областях) и бета (в височной области). В интактном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, менее выражены различия по интенсивности основных ритмов ЭЭГ в зависимости от полиморфизма гена eNOS. У больных носителей 4a4a полиморфизма статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне медленных ритмов (в лобной, височной, затылочной областях) и альфа-ритма (в лобной области) на фоне повышения интенсивности в диапазоне бета-ритма (в височной области) по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма. Во всех областях интактного полушария головного мозга у больных с инсультом носителей 4a4a полиморфизма ниже интенсивность альфа-ритма по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма. У больных носителей полиморфизма 4a4b по сравнению с больными носителями полиморфизма 4b4b достоверно выше интенсивность альфа-ритма в центральной и лобной областях интактного полушария.

Самая низкая частота альфа-ритма в пораженном полушарии характерна для больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма во всех областях мозга. По сравнению с больными носителями 4a4b полиморфизма у гомозиготных носителей 4a аллеля ниже частота альфа-ритма в лобной области обоих полушарий. У больных, гетерозиготных носителей 4b4a полиморфизма, статистически ниже частота альфа-ритма в лобной и височной области пораженного полушария и выше в височной области интактного полушария по сравнению с группой носителей 4b4b.

Ключевые слова:

эндотелий, ишемический инсульт, ген eNOS, полиморфизм, биоэлектрическая активность головного мозга.

Результаты многочисленных исследований последних лет убедительно показали важную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности мозгового инсульта [1, 5, 7, 9, 12, 13, 15]. При острой церебральной ишемии на разных стадиях микроциркуляторно-клеточного каскада эндотелий претерпевает ряд существенных функциональных изменений и структурных повреждений (разрыв, сморщивание, некроз) [2, 6]. Впервые положение о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было сформулировано R. Furchgott и J. Zawadzki в 1980 г. Ими была установлена способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в изменении мышечного тонуса сосудов была отведена эндотелиальным клеткам, которые рассматривают как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [8]. В последние годы сформулировано положение о том, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, мозговой инсульт и др. [14, 15]. Эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Эндотелию отводится чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [5–7, 15, 16]. Определенная роль отводится эндотелию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия между разнонаправленными процессами: в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции; синтеза и ингибирования факторов пролиферации, выработки про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов, механизма гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза) [2, 7, 8, 16].

Важнейшим регуляторным фактором эндотелиальной функции является оксид азота – (NO), обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [11, 15, 16]. Помимо вазодилатирующей, NO выполняет ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [6, 10, 17]. NO – основной эндотелиальный фактор релаксации, вызывающий расслабление гладкомышечной ткани сосудов, и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. NO синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-син-

тетаз в ряде тканей. Известны по крайней мере три основных типа NO-синтаз, ответственных за синтез NO в различных тканях [1–3, 16].

1-й тип – NO-синтаза нервной ткани (nNOS). Ген ее картирован в хромосоме 12q24;

2-й тип – так называемая «индуцибельная» NO-синтаза (iNOS), которая может экспрессироваться в клетках сосудистой стенки и макрофагах только при патологических процессах (например, при воспалении). Экспрессия NO-синтазы стимулируется некоторыми цитокинами и эндотоксинами липополисахаридной структуры;

3-й тип или эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса [2, 7].

NO-синтазы 1-го и 3-го типа считаются конституциональными, т.е. экспрессируются они постоянно в условиях физиологической нормы и при патологии [7, 8]. NO-синтаза 3-го типа (eNOS) участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO имеет значение и в патогенезе ишемической болезни сердца, поскольку угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов, а также ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию [1, 2]. Все это дало основание предположить наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др. [2, 6, 12]. Ген NO-синтазы 3-го типа локализован в хромосоме 7q35-36 и состоит из 26 экзонов. В экзонах и интронах содержится несколько полиморфных участков, возможно, определяющих генетическую предрасположенность к развитию сосудистой патологии. Наиболее хорошо изучена миссенс – мутация (Glu298Asp) в экзоне 7 и минисателлите NOS 4a/4b в интроне 18 [1, 6, 13].

Полиморфизм по интрону 4 представлен 2 аллелями: *b*, в котором имеются 5 повторяющихся фрагментов 27bp, и *a*, в котором только 4 таких повтора. В европейской белой популяции более распространенным является аллель *b* [13, 16]. Распределение частот аллелей eNOS в популяции составляет соответственно 4*b*4*b* – 41%, 4*b*4*a* – 46% и 4*a*4*a* – 13%. В исследовании 108 ядерных семей (428 обследованных здоровых людей) было показано, что 4*a*4*a* генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с 4*b*4*b* генотипом уровень eNOS приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [1, 9, 16]. В ряде исследований была показана связь полиморфизма 4*a*4*a* с ишемической болезнью сердца у курильщиков [10, 17, 18]. Имеются данные и о достоверно большей частоте аллеля *a* (4 повтора) у больных с инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,007$) в японской популяции [9]. При анализе частот аллелей в группах больных артериальной гипертензией и у здоровых людей достоверных различий не обнаружено [13]. Однако при выделении группы больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка частота встречаемости аллеля *a* была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [13, 16].

Принимая во внимание, что NO влияет на регуляцию сосудистого тонуса и нейрональную передачу целесобразно было провести анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных с ишемическим инсультом с учетом полиморфизма гена eNOS.

Материалы и методы исследования

Обследованы 195 пациентов, перенесших ишемический инсульт, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Предварительно все больные прошли комплексное обследование: клинико-неврологический осмотр, ЭЭГ (на 16-канальном электроэнцефалографе «Neurofax EEG-1100K», NIHON KONDEN, Япония), УЗДС сосудов головы и шеи (прибор EnVisor, PHILIPS), КТ/МРТ головного мозга (для верификации характера и локализации очага), ЭКГ. На основании результатов этого обследования был подтвержден диагноз «ишемический инсульт».

Распределение больных по носительству полиморфизмов гена eNO-синтазы оказалось следующим: 126 больных гомозиготных носителей 4b аллеля (4b4b), что составило 64,6%; 59 больных гетерозиготных носителей 4a аллеля (4a4b), или 30,3%, и 10 (5,1 %) больных гомозиготных носителей 4a аллеля (4a4a).

Спектральную мощность ЭЭГ вычисляли методом быстрого Фурье-преобразования для эпох длительностью 15 с с последующим усреднением результатов по всем подобным эпохам (не менее 40–45). Затем прово-

дили построение индивидуальных и усредненных по группам карт спектральной плотности ЭЭГ. В режиме картирования анализировали мультипликацию топографических карт по диапазонам интенсивности альфа 1 и альфа 2, бета 1 и бета 2, тета-, дельта-ритма и медианной частоте спектра альфа-ритма.

Выделение и очистку препаратов ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили с помощью стандартного метода [4]. Определение генотипов по полиморфизму 4a4b eNO-синтазы проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Продукты ПЦР разделяли с помощью горизонтального электрофореза и после окрашивания геля этидием бромида визуализировали с использованием трансиллюминатора. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов общей статистики. Оценку достоверности проводили по t-критерию Стьюдента. Вычисляли среднее значение показателя и стандартное отклонение. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт с полиморфизмом гена NO-синтазы, показал, что у носителей 4a4b и 4a4a полиморфизмов (носители мутантного аллеля) интенсивность в диапазоне дельта-ритма выше в пораженном полушарии по сравнению с больныминосителями 4b4b полиморфизма. В пораженном полушарии у

Показатели интенсивности в диапазоне дельта-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Таблица 1

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	1,045±0,043	1,254±0,099	1,279±0,048**
	Интактное	1,02±0,043	0,966±0,056	0,82±0,088**
	Пораженное	1,003±0,046	1,222±0,101	1,404±0,096**
	Интактное	0,954±0,04	0,851±0,042	0,82±0,052
	Пораженное	0,84±0,038	1,025±0,094	0,852±0,07
	Интактное	0,799±0,037	0,673±0,033	0,566±0,028**
Центральная	Пораженное	0,939±0,044	1,17±0,004	1,321±0,078**
	Интактное	0,911±0,039	0,796±0,038	0,783±0,047
	Пораженное	0,919±0,04	1,127±0,097	1,3±0,051**
	Интактное	0,887±0,03	0,769±0,034	0,728±0,057
Затылочная	Пораженное	0,864±0,039*	1,14±0,006	1,067±0,013**
	Интактное	0,871±0,039	0,739±0,038	0,636±0,043**
Височная	Пораженное	0,815±0,045	0,982±0,099	0,947±0,109
	Интактное	0,774±0,036	0,639±0,032	0,666±0,043
	Пораженное	0,704±0,033*	0,994±0,028	1,109±0,069**
	Интактное	0,713±0,049	0,586±0,037	0,485±0,035**

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – статистически достоверная разница между группами носителей полиморфизма 4b4b и 4b4a; ** – статистически достоверная разница между группами носителей полиморфизма 4b4b и 4a4a

гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма во всех областях статистически достоверно выше интенсивность в диапазоне дельта ритма, у гетерозиготных носителей *4b4a* полиморфизма достоверно выше интенсивность в затылочной и височной области по сравнению с группой носителей *4b4b* полиморфизма. В интактном полушарии ниже интенсивность в диапазоне дельта-ритма у гомозиготных носителей мутантного аллеля *4a4a* в лобной, височной и затылочной области по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 1, рис. 1).

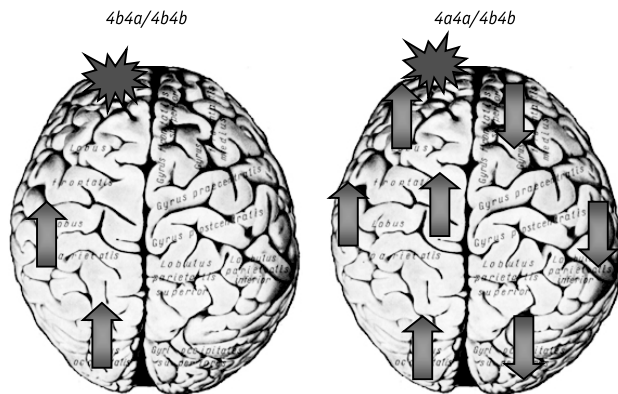


Рис. 1. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне дельта-ритма у носителей *4a4a* и *4b4a* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма

У больных с инсультом, гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма, достоверно выше интенсивность в диапазоне тета-ритма по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма в лобной, центральной и затылочной обла-

сти пораженного полушария и ниже в лобной и височной области интактного полушария. У гетерозиготных носителей *4b4a* полиморфизма статистически достоверно выше интенсивность в диапазоне тета-ритма в лобной и височной области пораженного полушария по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 2, рис. 2).

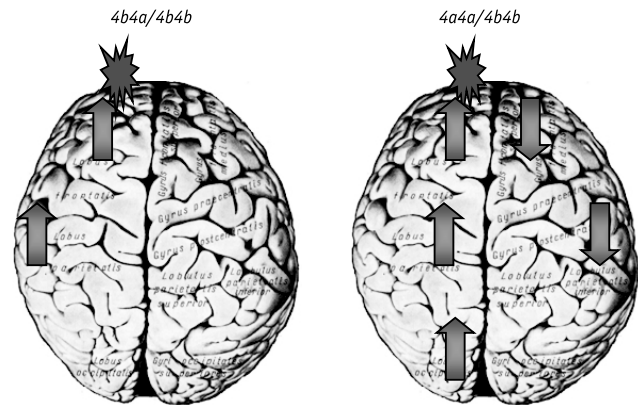


Рис. 2. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне тета-ритма у носителей *4b4b* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4a* и *4a4a* полиморфизмов

Особое внимание при анализе структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных с инсультом с различным полиморфизмом гена eNOS было обращено на альфа-ритм, т.к. частотно-амплитудные характеристики альфа-ритма наиболее генетически детерминированы и степень интенсивности его изменений при старении рассматривается как биологические часы мозга. Писмекером альфа-ритма является таламус и его корти-

Таблица 2

Показатели интенсивности в диапазоне тета-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	<i>4b4b</i>	<i>4b4a</i>	<i>4a4a</i>
Лобная	Пораженное	1,173±0,046*	1,416±0,094	1,543±0,021**
	Интактное	1,181±0,059	1,122±0,06	1,104±0,025
	Пораженное	1,259±0,056	1,472±0,1	1,558±0,027**
	Интактное	1,25±0,061	1,171±0,064	1,122±0,022
	Пораженное	0,911±0,048	1,088±0,091	1,003±0,018
	Интактное	0,923±0,054	0,802±0,046	0,698±0,022**
Центральная	Пораженное	1,249±0,055	1,435±0,097	1,543±0,033**
	Интактное	1,244±0,062	1,138±0,065	1,116±0,095
	Пораженное	1,223±0,056	1,393±0,094	1,667±0,021**
	Интактное	1,242±0,065	1,077±0,061	1,179±0,053
Затылочная	Пораженное	1,136±0,063	1,308±0,092	1,394±0,015**
	Интактное	1,17±0,053	0,958±0,05	0,953±0,052
Височная	Пораженное	1,007±0,054	1,135±0,096	1,143±0,04
	Интактное	1,034±0,059	0,82±0,057	0,677±0,083**
	Пораженное	0,885±0,047*	1,186±0,031	1,097±0,033
	Интактное	0,942±0,059	0,716±0,04	0,678±0,012**

кальные связи [14]. У больных с инсультом, гомозиготных носителей мутантного аллеля *4a*, достоверно ниже интенсивность в диапазоне альфа 1-ритма во всех областях пораженного полушария по сравнению с носителями полиморфизма *4b4b* и в центральной и затылочной области пораженного полушария по сравнению с гетерозиготными носителями *4b4a* полиморфизма. Показатели уровня интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма в интактном полушарии ниже в лобной области по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма и во всех областях по сравнению с больными носителями *4b4a* полиморфизма. У больных, гетерозиготных носителей мутантного *4b4a* полиморфизма, ниже показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма в лобной области пораженного полушария и выше в центральной области интактного полушария по сравнению с больными, носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 3, рис. 3, 4).

У больных, гомозиготных носителей мутантного полиморфизма (*4a4a*), достоверно ниже показатели интенсивности в диапазоне альфа 2-ритма в лобной, височной и затылочной областях пораженного полушария по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма. Следует отметить, что у гомозиготных носителей мутантного аллеля (*4a4a*) по сравнению с гетерозиготными носителями (*4b4a*) ниже интенсивность в диапазоне альфа 2-ритма в лобной и затылочной области как пораженного, так и интактного полушария (табл. 4, рис. 5).

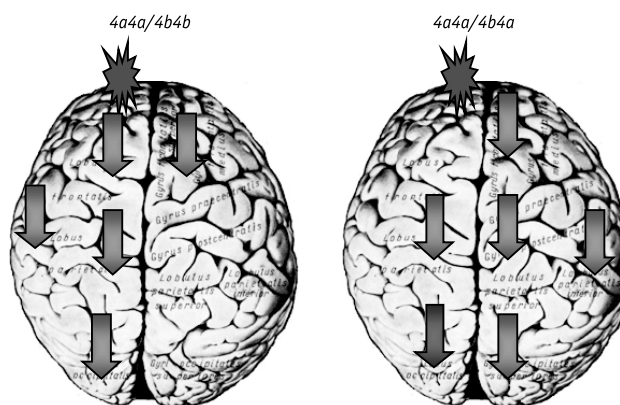


Рис. 3. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных носителей *4a4a* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4a* и *4b4b*

Структурный анализ интенсивности в диапазоне бета-ритма показал незначительные различия в зависимости от носительства полиморфизма гена eNOS. Так у больных, гомозиготных носителей мутантного *4a4a* полиморфизма, статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне бета2-ритма в височной области пораженного и выше в височной области интактного полушарий по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 5, рис. 6).

Анализ регионарного распределения частоты альфа-ритма в пораженном и интактном полушарии головного мозга в группах носителей полиморфизма eNOS (*4b4b*,

Таблица 3
Показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	<i>4b4b</i>	<i>4b4a</i>	<i>4a4a</i>
Лобная	Пораженное	1,839±0,017*	1,181±0,014	0,833±0,01**
	Интактное	1,301±0,015	1,491±0,009	1,032±0,016**
	Пораженное	1,296±0,019	1,26±0,015	0,904±0,018**
	Интактное	1,396±0,019	1,594±0,018#	1,144±0,017
	Пораженное	0,886±0,012	0,844±0,013	0,567±0,018**
	Интактное	0,986±0,05	1,115±0,014#	0,749±0,017
Центральная	Пораженное	1,341±0,014	1,346±0,014#	1,114±0,013**
	Интактное	1,395±0,018*	1,704±0,009#	1,399±0,019**
	Пораженное	1,535±0,013	1,613±0,014#	1,242±0,016
	Интактное	1,794±0,09 *	2,014±0,017#	1,862±0,013
Затылочная	Пораженное	1,601±0,017	1,489±0,013#	1,152±0,187**
	Интактное	1,71±0,014	1,95±0,017#	1,664±0,019
Височная	Пораженное	1,037±0,015	0,9±0,014	0,716±0,015**
	Интактное	1,099±0,015	1,284±0,013	1,037±0,017
	Пораженное	1,101±0,016	0,935±0,018	0,721±0,011**
	Интактное	1,19±0,017	1,4±0,017#	1,04±0,019

Примечание. * – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4b* и *4b4a* полиморфизма; ** – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4b* и *4a4a* полиморфизма; # – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4a* и *4a4a* полиморфизма.

Таблиця 4

Показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	0,726±0,025	0,722±0,039	0,548±0,044
	Интактное	0,735±0,027	0,866±0,052	0,703±0,002
	Пораженное	0,806±0,029	0,82±0,049 [#]	0,566±0,036**
	Интактное	0,824±0,03	0,97±0,055 [#]	0,711±0,067
	Пораженное	0,579±0,023	0,543±0,032	0,386±0,036
	Интактное	0,576±0,025	0,694±0,041	0,499±0,047
Центральная	Пораженное	0,849±0,032	0,856±0,05	0,652±0,048
	Интактное	0,883±0,034	1,04±0,058	0,809±0,083
	Пораженное	0,92±0,039	0,958±0,066	0,75±0,079
	Интактное	0,956±0,043	1,157±0,079	1,036±0,014
Затылочная	Пораженное	0,882±0,045	0,892±0,081 [#]	0,621±0,013**
	Интактное	0,954±0,047	1,176±0,035 [#]	0,81±0,015
Височная	Пораженное	0,693±0,03	0,633±0,043	0,466±0,016**
	Интактное	0,717±0,03	0,805±0,05	0,724±0,119
	Пораженное	0,61±0,026	0,572±0,042	0,4±0,029**
	Интактное	0,673±0,031	0,727±0,054	0,602±0,043

Примечание: ** – статистически достоверная разность между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма; # – статистически достоверная разность между группами носителей 4b4a и 4a4a полиморфизма.

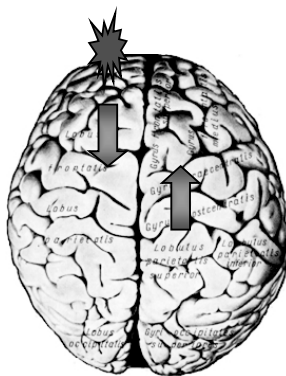


Рис. 4. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных носителей 4b4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4b

4b4a, 4a4a) показал, что у гомозиготных носителей мутантного аллеля 4a4a статистически достоверно ниже частота альфа-ритма во всех областях пораженного полушария по сравнению с частотой альфа-ритма у больных носителей 4b4b полиморфизма и в лобной области обоих полушарий по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма. У гетерозиготных носителей мутантного аллеля 4b4a статистически достоверно ниже частота альфа-ритма в лобной и височной областях пораженного полушария и повышение в височной области интактного полушария по сравнению с носителями 4b4b полиморфизма. Самая низкая частота альфа-ритма характерна

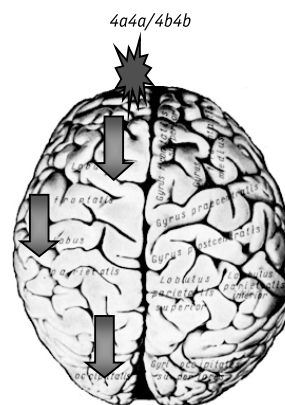


Рис. 5. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 2-ритма у больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4b и 4b4a полиморфизма

для больных, перенесших инсульт, носителей полиморфизма 4a4a (табл. 6, рис. 7, 8).

Таким образом, наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга характерны для больных носителей 4a4a полиморфизма. Так, у больных, гомозиготных носителей 4a полиморфизма, по сравнению с носителями 4b4a и 4b4b в пораженном полушарии статистически выше интенсивность в диапазоне медленных ритмов во всех областях головного мозга и ниже интенсивность в диапазонах альфа-ритма (лобная, височная, затылочная области) и бета 2-ритма (височная

Таблиця 5

Показатели интенсивности в диапазоне бета 2-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	0,218±0,008	0,191±0,008	0,174±0,031
	Интактное	0,217±0,008	0,246±0,015	0,216±0,029
	Пораженное	0,215±0,007	0,194±0,009	0,158±0,019
	Интактное	0,214±0,007	0,246±0,015	0,224±0,031
	Пораженное	0,202±0,01	0,163±0,007	0,131±0,022
	Интактное	0,199±0,013	0,241±0,017	0,226±0,06
Центральная	Пораженное	0,206±0,006	0,191±0,008	0,163±0,022
	Интактное	0,209±0,007	0,235±0,014	0,226±0,034
	Пораженное	0,192±0,006	0,178±0,007	0,154±0,016
	Интактное	0,194±0,006	0,213±0,014	0,207±0,018
Затылочная	Пораженное	0,197±0,007	0,176±0,008	0,159±0,017
	Интактное	0,198±0,008	0,25±0,018	0,186±0,014
Височная	Пораженное	0,203±0,01	0,162±0,008	0,156±0,013**
	Интактное	0,203±0,009	0,263±0,025	0,308±0,016**
	Пораженное	0,176±0,01	0,147±0,008	0,128±0,016
	Интактное	0,252±0,08	0,233±0,018	0,236±0,034

Примечание: ** – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма.

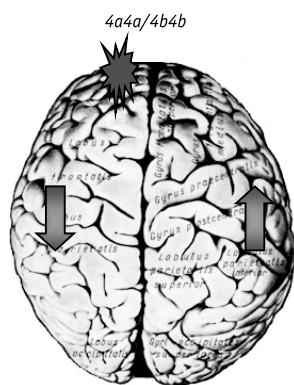


Рис. 6. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне бета 2-ритма у больных носителей 4b4b полиморфизма по сравнению с носителями 4a4a полиморфизма

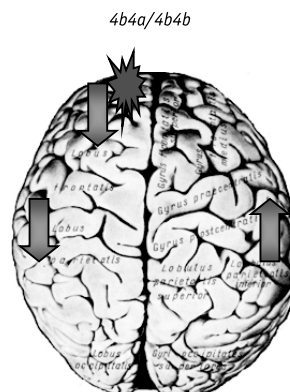


Рис. 7. Сравнительный анализ частоты альфа-ритма у носителей 4b4b полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a и 4a4a полиморфизма

область). У больных, перенесших ишемический инсульт, различия по интенсивности основных ритмов ЭЭГ в интактном полушарии менее выражены в зависимости от полиморфизма гена eNOS. У носителей 4a4a полиморфизма статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне медленных ритмов и в диапазоне альфа-ритма в лобной области интактного полушария по сравнению с больными, носителями 4b4b полиморфизма. У больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a полиморфизма ниже интенсивность в диапазоне альфа-ритма во всех областях интактного полушария. У больных носителей полиморфизма 4b4a по сравнению с больными носителями полиморфизма 4b4b статистичес-

ки достоверно выше интенсивность в диапазоне альфа-ритма в центральной и лобной областях интактного полушария. У больных носителей 4a4a полиморфизма ниже частота альфа-ритма по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма во всех областях мозга пораженного полушария и по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма ниже частота альфа-ритма в лобной области обоих полушарий. У больных, гетерозиготных носителей 4b4a полиморфизма, статистически ниже частота альфа-ритма в лобной и височной областях пораженного полушария и выше в височной области интактного полушария по сравнению с группой носителей 4b4b полиморфизма.

Таблиця 6

Показатели в диапазоне частоты альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	9,265±0,125	8,754±0,123 [#]	7,762±0,149**
	Интактное	9,324±0,122	9,511±0,135	9,069±0,146
	Пораженное	9,394±0,117*	8,814±0,201	8,071±0,183**
	Интактное	9,392±0,109	9,611±0,134	9,099±0,167
	Пораженное	9,696±0,163	9,144±0,15	8,461±0,146**
	Интактное	9,594±0,139	10,127±0,181 [#]	9,982±0,142
Центральная	Пораженное	9,466±0,113	9,119±0,142	8,592±0,108**
	Интактное	9,528±0,107	9,726±0,142	9,633±0,165
	Пораженное	9,406±0,109	9,128±0,14	8,483±0,196**
	Интактное	9,444±0,099	9,78±0,137	9,847±0,122
Затылочная	Пораженное	9,537±0,114	9,12±0,145	8,289±0,131**
	Интактное	9,475±0,097	9,84±0,161	9,809±0,183
Височная	Пораженное	9,835±0,131	9,287±0,153	8,723±0,158**
	Интактное	9,859±0,138	10,352±0,199	10,46±0,185
	Пораженное	9,597±0,123*	9,045±0,156	8,289±0,126**
	Интактное	9,531±0,109*	10,179±0,194	10,069±0,135

Примечание: * – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4b4a полиморфизма; ** – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма; # – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4a и 4a4a полиморфизма.

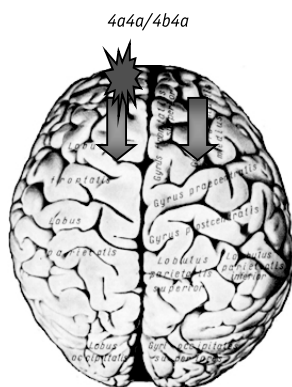


Рис. 8. Сравнительный анализ частоты альфа-ритма у носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a полиморфизма

Рассматривая весь спектр интенсивности основных ритмов у больных с инсультом в аспекте полиморфизма гена eNOS, обращает на себя внимание, что наиболее выраженные особенности структуры ЭЭГ характерны для медленных ритмов, альфа-ритма и незначительны для быстрых (бета 1 и бета 2) ритмов, что, вероятно, обусловлено более высокой генетической детерминированностью альфа-ритма. Как известно, подкорковые структуры, генерирующие альфа- и медленные ритмы, являются филогенетически более «древними», чем корковые зоны, генерирующие бета-ритм, метаболическая активность которых коррелирует с метаболической активностью в корковых зонах [14].

Список литературы

1. Коваленко В.Н. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия / В.Н. Коваленко, Е.Н. Рябоконь // Украинський кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С. 126–131.
2. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
3. Кузнецова С.М. Хромосомный полиморфизм – биологичні та медичні аспекти / С.М. Кузнецова, Н.В. Гур'янова, Н.В. Калашніков // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30, № 2. – С. 67–744.
4. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Е. Фрич, Е. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
5. Минушкина Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеищikov, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 69–77.
6. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия: клиническое значение и ее коррекция при артериальной гипертензии / Д.В. Небиеридзе // Трудный пациент. – 2005. – № 3. – С. 28–34.
7. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri, C. Giannattasio [et al.] // Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the

- European Society of Hypertension. J. Hypertens. – 2005. – № 23 (1). – P. 7–17.
8. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. – 1980. – № 288. – P. 373–376.
 9. Ichihara S. Association of a polymorphism of a endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in Japanese population / S. Ichihara, Y. Yamada, T. Fujimura [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1998. – P. 81–83.
 10. Motoyama T. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C / T. Motoyama, H. Kawano, K. Kugiyama [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – № 273. – Pt. 2. – P. 644–650.
 11. Nakayama T. Association analysis of CA repeat polymorphism on Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Essential Hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi [et al.] // Clin Genet. – 1997. – № 51. – P. 26–30.
 12. Palmer R.M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R.M. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada // Nature. – 1987. – № 327. – P. 524–526.
 13. Perticone F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 191–196.
 14. Smit D.J. Heritability of background EEG across the power spectrum / D.J. Smit, D. Posthuma, D.I. Boomsma, E.J. Geus // Psychophysiology. – 2005. – 42 (6). – P. 691–697.
 15. Sharma P., Meschia J.F. Stroke genetics Springer London 2013. – P. 9–19.
 16. Wang X.L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease / X.L. Wang, J. Wang // Molec. Genet. And Metabol. – 2000. – № 70 (4). – P. 241–251.
 17. Wang X.L. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X.L. Wang, A.S. Sim, R.F. Badenhop [et al.] // Nat. Med. – 1996. – № 2. – P. 41–45.
 18. Zeiher A.M. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator function / A.M. Zeiher, V. Schachinger, R. Minnenf // Circulation. – 1995. – № 92. – P. 1094–1100.

Особливості структури біоелектричної активності головного мозку у хворих, які перенесли інсульт, з різними варіантами поліморфізму гена eNOS

В.В. Кузнєцов, Д.В. Шульженко, Л.А. Лівшиц, Н.В. Ларіна

РЕЗЮМЕ. У результаті аналізу структури біоелектричної активності головного мозку у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, з урахуванням поліморфізму гена eNOS встановлено, що найвираженіші зміни біоелектричної активності головного мозку характерні для хворих носіїв 4a4a поліморфізму. Так, у хворих носіїв 4a4a поліморфізму порівняно з хворими носіями 4a4b та 4b4b поліморфізму в ураженій півкулі статистично достовірно вище інтенсивність повільних ритмів (дельта і тета) в усіх ділянках головного мозку і нижче інтенсивність в діапазоні швидких ритмів – альфа (в лобній, скроневій, потиличній ділянках) та бета (в скроневій ділянці). В інтактній півкулі у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, менш виражені відмінності за інтенсивністю основних ритмів EEG залежно від поліморфізму гена eNOS. У хворих носіїв 4a4a поліморфізму статистично достовірно нижче інтенсивність в діапазоні повільних ритмів (в лобній, скроневій, потиличній ділянках) і альфа-ритму (в лобній ділянці) на тлі підвищення інтенсивності в діапазоні бета-ритму в скроневій ділянці порівняно з хворими носіями 4b4b поліморфізму. Порівняно з хворими носіями 4b4a поліморфізму у хворих носіїв 4a4a поліморфізму нижче інтенсивність альфа-ритму в усіх ділянках. У хворих носіїв 4a4b поліморфізму порівняно з хворими носіями 4b4b поліморфізму статистично достовірно вище інтенсивність альфа-ритму в центральній і лобній ділянках інтактної півкулі. У хворих носіїв поліморфізму 4a4a нижче частота альфа-ритму порівняно з хворими носіями поліморфізму 4b4b в ураженій півкулі в усіх ділянках мозку. Порівняно з хворими носіями 4a4b поліморфізму у гомозиготних носіїв 4a алеля нижче частота альфа-ритму в лобній ділянці обох півкуль. У хворих, гетерозиготних носіїв 4b4a поліморфізму, статистично нижче частота альфа-ритму в лобній та скроневій ділянках ураженої півкулі і вище в скроневій ділянці інтактної півкулі порівняно з групою носіїв 4b4b.

Ключові слова: ендотелій, ішемічний інсульт, ген eNOS, поліморфізм, біоелектрична активність головного мозку.

The structure features of the bioelectric activity of the brain in stroke patients with different variants of the eNOS gene polymorphism

V.V. Kuznetsov, D.V. Shulzhenko, L.A. Livshits, N.V. Larina

SUMMARY. An analysis of the structure of brain activity in patients with ischemic stroke, taking into account the polymorphism of eNOS – found that the most pronounced changes in brain activity characteristic in carriers *4a4a* polymorphism. So patients carriers *4a4a* polymorphism compared with patients – carriers *4a4b* and *4b4b* polymorphism in the affected hemisphere was significantly higher than the intensity of the slow rhythms (delta and theta) in all areas of the brain, and lower the intensity in the range of fast alpha rhythms (in the frontal, temporal, occipital areas), beta-rhythm in the temporal region. In the intact hemisphere in patients with ischemic stroke are less pronounced differences in the intensity of the main EEG rhythms depending on the polymorphism of eNOS. Patients carriers *4a4a* polymorphism was significantly lower intensity in the range of slow rhythms (in the frontal, temporal, occipital areas) and alpha-rhythm in the frontal region on the back of higher intensity in the range of beta rhythm in the temporal region compared with those carriers *4b4b* polymorphism. Compared patients with *4b4a* polymorphism and patients carriers *4a4a* polymorphism below the intensity of the alpha-rhythm in all areas. Patients carriers of polymorphism *4a4b*, compared with those carriers *4b4b* polymorphism was significantly higher than the intensity of the alpha-rhythm in the central and frontal regions of the intact hemisphere. Patients carriers of polymorphism *4a4a* lower frequency alpha-rhythm compared with those carriers *4b4b* polymorphism in the affected hemisphere in all areas of the brain. Compared with patients carriers of *4a4b* polymorphism in homozygous carriers of allele *4a* lower the frequency of alpha rhythm in the frontal regions of both hemispheres. Patients the heterozygous of polymorphism *4b4a* statistically lower frequency of alpha-rhythm in the frontal and temporal regions of the affected hemisphere and higher in the temporal region of the intact hemisphere compared to the group of carriers *4b4b* polymorphism.

Key words: endothelium, ischemic stroke, gene eNOS, polymorphism, bioelectric activity of the brain.

Адрес для переписки:

Наталья Валериевна Ларина

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

95006, Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

До відома авторів

Просимо звернути увагу, що з 2014 року умови подачі резюме в журналі **змінені**. А саме: резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати таку саму структуру, що й стаття, і містити такі самі рубрики: «Мета дослідження», «Матеріали і методи дослідження», «Результати дослідження та їх обговорення», «Висновки», «Ключові слова».

УДК 615.225.2:616.233-002+616.12-008.331.1:612.17

О.А. Яковлева, Т.Н. Масloed

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Оценка влияния комплексной базисной и гипотензивной терапии при хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с гипертонической болезнью, на кардиореспираторную систему

АННОТАЦИЯ

Изучены эффективность и безопасность ингибитора АПФ рамиприла при комбинированной базисной и гипотензивной терапии, применяемой при хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с гипертонической болезнью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что такая комплексная терапия оказывает положительное влияние на следующие функциональные легочные параметры: ОФВ₁, тест 6-минутной ходьбы, одышку и сатурацию крови, а также улучшает динамику давления в легочной артерии.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, легочная артериальная гипертензия, рамиприл, амлодипин.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира. Развитие болезни чаще всего обусловлено активным или пассивным курением, загрязнением окружающей среды, длительным воздействием профессиональных факторов (пыль, пары, химические раздражители), неблагоприятной атмосферой жилища (кухонный чад, бытовая химия) [10]. Существенное место в общей заболеваемости принадлежит сочетанию ХОБЛ и артериальной гипертензии, частота которой колеблется от 6,8 до 76,3%. Коморбидность этих заболеваний вызывает ряд нерешенных вопросов, особенно по ремоделированию левого и правого желудочков сердца [2]. У пациентов с ХОБЛ снижается толерантность к физической нагрузке в соответствии со степенью тяжести бронхиальной обструкции. Данный процесс обусловлен комбинированным влиянием различных факторов на разных этапах болезни: динамической гиперинфляцией, снижением вентилиционного резерва, дисфункцией дыхательных мышц, нарушенным газообменом, легочной гипертензией [23].

Согласно определению Европейского общества кардиологов (ESC, 2009), легочная артериальная гипертен-

зия (ЛАГ) представляет собой гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением давления в легочной артерии >25 мм рт. ст., по данным катетеризации правых отделов сердца [8]. Наиболее распространенной по частоте является ЛАГ на фоне легочной патологии, что объясняется ее значительной распространенностью [18].

В вопросе этиологии респираторной патологии имеют место значительные различия [4], хотя для патогенеза ЛАГ существуют общие звенья, которые и способствуют ее формированию [3]. Степень ЛАГ при этом может не превышать 50–65 мм рт. ст., но принципиальным является факт ранней недостаточности правого желудочка, что обусловлено развитием дистрофических процессов в миокарде вследствие хронической гипоксемии и интоксикации [8, 9].

Еще в 40-х годах XX века обратили внимание на постоянное наличие хронической гипоксии легких, присущее ХОБЛ. Ее роль реализуется путем развития рефлекса Эйлера–Лильестранда, который обеспечивает защитный спазм сосудов вокруг групп альвеол с гиповентиляцией. При гипоксии отмечается утолщение интимы

сосудов в дистальних їх отделах или наблюдается уменьшение сосудистого русла при необратимой эмфиземе [12], перераспределение кровообращения в сохраненных участках легочной паренхимы, но избыточная вентиляция зон с недостаточной перфузией задерживает выведение CO_2 , что завершается легочной гипертензией [4]. С прогрессированием ЛАГ увеличивается артериальная ригидность [6], активируется констрикторное воздействие серотониновых рецепторов [20], нарастают нарушения газового состава крови, уменьшается насыщение гемоглобина кислородом на фоне вентиляционных нарушений, возникает гипоксия миокарда [5]. Гипоксия стимулирует экспрессию гена эндотелина-1, поэтому при ХОБЛ уровень эндотелина повышен [16].

Фармакотерапия ЛАГ остается сложной задачей вследствие многофакторного патогенеза ее формирования [13]. Проблема терапии артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ актуальна, так как некоторые из препаратов, составляющих ее основу, ограничены к применению или противопоказаны при ХОБЛ. Для лечения артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ необходимо назначать препараты, которые должны не только снижать артериальное давление, но и быть совместимы с базисной терапией, а также не иметь негативного влияния на бронхиальную проходимость и бронхореактивность, оказывать положительное влияние на состояние миокарда и сосудистой стенки. Препаратами выбора в лечении артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ в большинстве случаев являются антагонисты кальция, поскольку наряду со способностью расширять артерии большого круга кровообращения они оказывают дилатирующее влияние на сосуды малого круга кровообращения, снижая ЛАГ [21, 22]. Среди антагонистов кальция амлодипин один из наиболее изученных препаратов с позиции доказательной медицины, но как известно, при монотерапии гипертонической болезни удается достичь целевого артериального давления только у 30–40% больных [14].

В последние годы доказана существенная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ХОБЛ, изменениях легочного кровообращения с формированием ЛАГ и хронического легочного сердца (ХЛС) [19]. Активация РААС у больных с ХОБЛ проявляется, прежде всего, повышением уровней ангиотензина II и альдостерона. Высокие уровни этих биологически активных веществ приводят к стимуляции роста гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции и увеличению объема циркулирующей крови, что запускает и поддерживает механизмы, которые приводят к формированию ХЛС [7]. У ангиотензина II выявлено также профибротическое и провоспалительное действие, способствующее ремоделированию сосудов малого круга кровообращения [15].

Анализ состояния РААС в зависимости от давления в легочной артерии выявил следующую закономерность: гемодинамические нарушения в ней возникают вторично и нарастают по мере активации ее компонентов, что свидетельствует о первостепенном значении РААС в патогенезе ЛАГ при ХОБЛ [11].

Основным и наиболее доступным способом снижения активности РААС является применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Среди конкретных эффектов ингибиторов АПФ при ХОБЛ отмечаются следующие: влияние на структуру и функциональное состояние сосудов легких, легочное воспаление, функцию внешнего дыхания, повышение эффективности использования кислорода в периферических тканях, улучшение функционального состояния скелетных мышц в условиях гипоксии [15]. Положительные эффекты блокады РААС у больных с ХОБЛ показаны в ряде клинических и экспериментальных исследований [7, 11]. Ингибиторы АПФ соединяют в себе преимущества высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости с обеспечением высокого качества жизни. Их кардиопротекторные эффекты проявляются в восстановлении баланса между потребностью и обеспечением миокарда кислородом, снижением пред- и постнагрузки на левый желудочек, замедлением ремоделирования левого желудочка, уменьшением симпатической стимуляции, антиаритмическим эффектом. К вазопротекторным влияниям относят прямой антиатерогенный, антипролиферативный эффекты, восстановление функции эндотелия, антитромботический эффект; усиление эндогенного фибролиза, улучшение податливости артерий и снижение их тонуса.

Известно, что ингибиторы АПФ стали одним из первых классов препаратов, доказавших свою способность эффективно препятствовать наступлению неблагоприятного исхода у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, и хронической сердечной недостаточностью. Однако наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией является возникновение сухого кашля, частота которого колеблется от 0,7 до 44%, что и было основным препятствием для использования данной группы препаратов у таких пациентов [1]. Незначительная частота появления кашля наблюдалась у препарата данной группы рамиприла (3%) [17]. Рамиприл выделяется в своем классе высокой липофильностью, которая обеспечивает эффективное ингибирование АПФ в различных тканях, особенно в кардиомиоцитах и сосудистой стенке. Это свойство послужило предпосылкой для проведения многих экспериментальных исследований, в которых подтвердились ангиопротекторные эффекты препарата.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность ингибитора АПФ рамиприла (Рамизес, ПАО «Фармак», Украина) при сочетании базисной и гипотензивной терапии ХОБЛ, коморбидной с гипертонической болезнью, путем сравнения динамики легочных функциональных тестов и легочной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В пульмонологическом отделении областной клинической больницы Винницы были обследованы 82 пациента (возраст от 35 до 65 лет) с обострением ХОБЛ второй и третьей стадии. Среди них было 14 женщин и 68 мужчин. Все больные были разделены на две группы:

первая – 40 пациентов с ХОБЛ второй и третьей стадии и осложненной легочной гипертензией (средний возраст – $50,31 \pm 2,55$ года), вторая – 42 пациента с ХОБЛ второй и третьей стадии, осложненной легочной гипертензией и коморбидной с гипертонической болезнью II стадии (средний возраст – $50,86 \pm 2,76$ года). Каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от стадий ХОБЛ: так, первая группа разделена на 17 пациентов с ХОБЛ второй стадии и 23 пациента с ХОБЛ третьей стадии, а вторая группа – на 18 пациентов с ХОБЛ второй стадии и 24 пациента с ХОБЛ третьей стадии.

Диагноз верифицирован по разработанному нами подробному протоколу обследования больного с использованием инструментально-лабораторных методов в соответствии с приказом МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. Обе группы пациентов принимали базисную терапию при обострении ХОБЛ: антибактериальные препараты, муколитики первые 10 дней пребывания в стационаре и комбинированную бронхолитическую ингаляционную терапию 3 мес. Пациенты первой группы принимали дополнительно антагонист кальция амлодипин для коррекции давления в легочной артерии методом титрования начиная с 2,5 мг 1 раз в сутки и довели до 5 мг в сутки в течение 3 мес. Больные второй группы получали комбинированную гипотензивную терапию для коррекции давления в малом и большом круге кровообращения – амлодипином и рамиприлом (Рамизес, ПАО «Фармак»). Применение препаратов также осуществляли методом титрования дозы: от 2,5 мг амлодипина 1 раз в сутки до 5 мг в сутки и от 2,5 мг рамиприла 1 раз в сутки до 5 мг в сутки в течение 3 мес. Спирографическое исследование проводили на аппарате Microlab Spiro: определяли бронхиальную обструкцию по показателю $ОФВ_1$ в процентах к должному.

Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом проводили с помощью пульсоксиметра Patient Monitor BR-88. Пульсоксиметрия – неинвазивный метод измерения процентного соотношения оксигемоглобина в артериальной крови (сатурации). Критерием наличия гипоксемии считали сатурацию менее 95%. Всем больным проводили тест оценки толерантности к физической нагрузке при измерении расстояния, пройденного за 6 мин (6МХ), соответственно международным рекомендациям. За 3–4 ч до проведения теста пациенты получали легкий завтрак и не принимали кардиологические препараты, а также не курили 2 ч до теста. Тест проводили на 3-и – 4-е сутки после госпитализации больных в стационар при условии стабилизации общего состояния больных. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин, измеряли в метрах и сравнивали с соответствующим оптимальным показателем. Одышка после 6МХ оценивалась по модифицированной 10-балльной шкале Борга. Данная шкала включает в себя словесные описания ощущений диспноэ, которые соответствуют определенному числу баллов (0 баллов – нет одышки, до 10 баллов – невыносимая одышка, удушье).

Ультразвуковое исследование сердца проводили с помощью аппарата «HDI-5000» в импульсном режиме. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчиты-

вали по формуле, предложенной А. Kitabatake и соавторами (1983), по времени ускорения потока из правого желудочка. Согласно международным рекомендациям критерием наличия легочной гипертензии считали показатель давления в легочной артерии 36 мм рт. ст. и выше. Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были сопоставимы по основным критериям: возрасту, полу, степени тяжести ХОБЛ. В результате исследования после приема амлодипина у 10% пациентов первой группы выявлен отек лодыжек, во второй группе данная нежелательная лекарственная реакция не выявлялась, что подтверждает нейтрализующий эффект рамиприла в комплексной гипотензивной терапии. За период проведения терапии (3 мес) усиления кашля у больных не отмечали ни в первой, ни во второй группе, что подтверждает безопасность применения рамиприла в комплексной терапии при коморбидных ХОБЛ с гипертонической болезнью.

По данным спирографии показатель $ОФВ_1$ после проведенной терапии у пациентов первой группы достоверно повысился на 26,24%, также как и у пациентов второй группы на 26,85% при ХОБЛ второй стадии, а у пациентов с ХОБЛ третьей стадией на 25,88% в первой группе и на 26,74% во второй группе (табл. 1, 2). Показатели сатурации за период лечения достоверно улучшились в обеих группах: при ХОБЛ второй стадии – на 4,97% в первой группе и на 4,77% во второй; при ХОБЛ третьей стадии – на 4,75% в первой группе и на 4,78% во второй. Эти результаты подтверждают позитивное влияние комплексной базисной и гипотензивной терапии на насыщение крови кислородом. Динамика показателей $ОФВ_1$ и сатурации не имела достоверных различий между группами, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния на них ингибитора АПФ рамиприла за 3 мес приема.

По результатам теста 6МХ можно проследить позитивную динамику толерантности к физической нагрузке: при ХОБЛ второй стадии она выросла на 18,79% в первой группе и на 19,64% во второй, а при ХОБЛ третьей стадии – на 14,87% в первой группе и на 16,5% во второй. При анализе степени одышки по шкале Борга после 6МХ получили следующие результаты: при ХОБЛ второй стадии одышка уменьшилась на 43,5% в первой группе и на 44,45% во второй; при третьей стадии – на 41,81% в первой группе и на 43,33% во второй. Результаты 6МХ и показатели одышки по шкале Борга подтверждают позитивное влияние ингибитора АПФ рамиприла на толерантность к физической нагрузке при использовании его в комплексной базисной и гипотензивной терапии у больных с ХОБЛ, коморбидной с гипертонической болезнью.

Кроме функциональных легочных показателей, важно было оценить непосредственное воздействие комплексной базисной и гипотензивной терапии на способность изменять показатели гемодинамики в легочной артерии. Было установлено, что среднее давление в легочной артерии за

Таблиця 1

Динамика показателей до и после проведения комплексной базисной и гипотензивной терапии амлодипином у больных первой группы

Показатель	ХОБЛ второй стадии (n=17)		ХОБЛ третьей стадии (n=23)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ ₁ , %	56,75±1,10	76,94±0,72*	34,88±0,58	47,06±0,80*
6МХ, м	372,38±11,01	460,44±11,53*	366,31±10,44	430,31±10,87*
Одышка по Боргу, баллы	6,69±0,11	3,78±0,12*	7,63±0,18	4,44±0,13*
Сатурация, %	92,31±0,33	97,13±0,03*	91,50±0,32	96,81±0,25*
СдЛА, мм рт. ст.	37,34±0,26	27,04±0,31*	40,85±0,47	32,92±0,31*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – $p < 0,001$ между показателями до и после лечения.

Таблиця 2

Динамика показателей до и после проведения комплексной базисной и гипотензивной терапии амлодипином и рамиприлом у больных второй группы

Показатель	ХОБЛ второй стадии (n=18)		ХОБЛ третьей стадии (n=24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ ₁ , %	56,25±0,92	76,85±0,97*	34,25±0,59	46,75±0,54*
6МХ, м	363,50±12,91	452,31±12,19*	356,88±11,01	427,38±11,67*
Одышка по Боргу, баллы	6,75±0,19	3,75±0,17*	7,94±0,19	4,50±0,13*
Сатурация, %	92,19±0,33	96,06±0,23*	91,06±0,27	95,63±0,18*
СдЛА, мм рт. ст.	38,13±0,36	24,13±0,59*	42,41±0,60	32,15±0,74*

3 мес лечения снизилось: при ХОБЛ второй стадии на 27,59% в первой группе и на 36,72% во второй; при ХОБЛ третьей стадии на 19,42% в первой группе и на 24,19% во второй (см. табл. 1, 2). Такие результаты подтверждают позитивную динамику комплексной базисной и гипотензивной терапии (ингибитором АПФ рамиприлом и амлодипином). При этом рамиприл оказал дополнительное влияние на улучшение показателей легочной гипертензии.

При комбинированной гипотензивной терапии амлодипином и рамиприлом выявлен выраженный гипотензивный эффект, что обусловлено особенностями механизмов действия: выраженная артериолодилатация и эффективное модулирование РААС. При этом активация симпатической нервной системы и периферические отеки (возможная нежелательная лекарственная реакция), вызываемые антагонистами кальция, в значительной мере нивелируются нейтрализующим эффектом ингибитора АПФ.

Выводы

1. Проведенное исследование динамики функциональных легочных параметров (ОФВ₁, 6-минутная ходьба, одышка и сатурация крови) на фоне комплексной базисной и гипотензивной терапии подтверждают ее эффективность.

2. Ингибитор АПФ рамиприл (Рамизес, ПАО «Фармак», Украина) в комплексной базисной и гипотензивной терапии при ХОБЛ коморбидной с гипертонической болезнью оказывает положительное действие на давление в

легочной артерии и на толерантность к физической нагрузке, не оказывая при этом негативного влияния на показатели ОФВ₁ и насыщение крови кислородом.

3. Предложенная схема сочетания базисной и гипотензивной терапии может быть рекомендована как способ оптимального воздействия на кардиореспираторную систему.

Список литературы

1. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиничко-патогенетические параллели и возможности терапии / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, И.В. Федорова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 6 (80). – С. 62–68.
2. Артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными болезнями легких: клиничко-функциональные особенности, выбор терапии / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, И.В. Погонченкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3. – С. 33–42.
3. Архипова Д. Легочная гипертензия при фиброзирующем альвеолите / Д. Архипова, Е. Попова, Н. Мухин // Врач. – 2002. – № 2. – С. 21–24.
4. Бачинская Е.Н. Современные представления о диагностике и лечении легочной гипертензии / Е.Н. Бачинская, В.Е. Ноников // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 81–86.

5. Безболева ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности ее лечения / В.С. Задионченко, А.В. Мансурова, А.А. Свиридов [и др.] // Российский кардиол. журнал. – 2000. – № 1. – С. 66–72.
6. Гельцер Б.И. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская, В.А. Невзорова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 45–50.
7. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Г.П. Арутюнов, М.И. Корсунская, Т.К. Чернявская [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С. 52–56.
8. Конотлева Л.Ф. Легочная гипертензия / Л.Ф. Конотлева // Therapia. – 2011. – № 12 (64). – С. 15–24.
9. Нореико Б.В. Сократительные резервы правого желудочка сердца в норме и патологии / Б.В. Нореико, С.Б. Нореико // Кардиология – 2011. – № 385. – С. 24–26.
10. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 6.
11. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Р.Р. Франгулян // Клиническая медицина. – 2000. – № 10. – С. 18–20.
12. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа / Э.Р. Айсанов, А.Н. Кокосов, С.И. Овчаренко [и др.] // Consilium medicus. – 2000. – № 2. – С. 21–31.
13. End-points and clinical trials design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress / A.J. Peacock, R. Naeije, N. Galie, L. Rubin // Eur. Respir. J. – 2009. – № 34. – P. 231–242.
14. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial / L. Hansson, A. Zanchetti, S.G. Carruthers [et al.] // Lancet. – 1998. – № 351. – P. 1755–1762.
15. Forth R. ACE in COPD: a therapeutic target? / R. Forth, H. Montgomery // Thorax. – 2003. – № 58. – P. 556–558.
16. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide / S. Earley, L.D. Nelin, G. Chicoine, B.R. Walker // J Appl Physiol. – 2002. – № 92. – P. 1152–1158.
17. Kaplon N.M. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11.100 patients / N.M. Kaplon // Clin. Ther. – 1996. – № 18. – P. 658–670.
18. Minai O.A. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective / O.A. Minai, A. Chaouat, S. Adnot // Chest. – 2010. – № 137. – С. 39–51.
19. Paul M. Physiology of local Renin-Angiotensin systems / M. Paul, A.P. Mehr, R. Kreutz // Physiol Rev. July. – 2006. – № 86 (3) – P. 747–803.
20. Signalling pathways involved in the contractile response to 5-HT in the human pulmonary artery / L. Rodat-Despoix, V. Alres, T. Ducret [et al.] // European Respiratory Journal. – 2009. – № 34. – P. 1338–1347.
21. The pharmacologic treatment of uncomplicated hypertension in patients with airway dysfunction / M. Cazzola, D. Noshese, G. Amato, M.G. Matera // Chest. – 2002. – № 121 (1). – P. 230–241.
22. Unrecognized ventricular dysfunction in COPD / A. Macchia, J.J. Moncalvo, M. Kleinert [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – № 39. – P. 51–58.
23. Wagner P.D. The real cause of exercise limitation in COPD / P.D. Wagner // J. Appl. Physiol. – 2008. – № 105. – P. 75–78.

Оцінка впливу комплексної базисної та гіпотензивної терапії при хронічному обструктивному захворюванні легень, коморбідному з гіпертонічною хворобою, на кардіореспіраторну систему

О.О. Яковлєва, Т.М. Маслоїд

РЕЗЮМЕ. Вивчено ефективність і безпеку інгібітора АПФ раміприлу при комбінованій базисній та гіпотензивній терапії, яку застосовують при хронічному обструктивному захворюванні легень, коморбідному з гіпертонічною хворобою. Отримані результати свідчать, що така комплексна терапія має позитивний вплив на наступні функціональні легеневі параметри: ОФВ₁, тест 6-хвилинної ходьби, задишку і сатурацію крові, а також покращує динаміку тиску в легеневій артерії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, легенева артеріальна гіпертензія, раміприл, амлодіпін.

Assessing the impact of a comprehensive baseline and antihypertensive therapy on the cardiorespiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, comorbid with hypertension

O.A. Yakovleva, T.N. Maslovd

SUMMARY. The authors investigated the efficacy and safety of ACE inhibitor ramipril in combined basic and antihypertensive treatment of chronic obstructive pulmonary disease, comorbid with hypertension. The results suggest that the given therapy has a positive effect on the following pulmonary function parameters: FEV1 test, 6-minutes walking test, shortness of breath and blood oxygen saturation. Improved dynamic pressure in the pulmonary artery was also registered.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease, pulmonary arterial hypertension, ramipril, amlodipin.*

Адрес для переписки:

Татьяна Николаевна Маслоед
Винницкий национальный медицинский университет
им. М.И. Пирогова
21018, Винница, ул. Пирогова, 56

НОВИНИ

Курение – основной фактор риска развития инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у пациентов молодого возраста

Табакокурение играет значительную большую роль в развитии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ST segment elevation myocardial infarction – STEMI) у больных в возрасте до 35 лет, чем у пациентов старшего возраста с инфарктом миокарда. Об этом свидетельствуют данные, полученные учеными из Мичиганского университета (США).

Согласно результатам проведенного исследования, табакокурение является наиболее распространенным фактором риска среди пациентов, которым проводили процедуру перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) по поводу STEMI, однако частота табакокурения среди пациентов молодого возраста была в

11 раз выше. Отмечается тенденция к снижению распространенности табакокурения среди больных со STEMI с увеличением возраста.

Согласно выводам ученых, снижение частоты распространения табакокурения до 12% только в штате Мичиган может привести к предупреждению развития 450 случаев STEMI ежегодно.

Проанализированы данные 2010–2012 гг. участников регистра Мичиганского кардиоваскулярного консорциума из 44 клиник, содержащего данные о пациентах, которым проводилось ПКВ в негосударственных лечебных учреждениях. Выявлено, что распространенность табакокурения среди всех (n=6892) пациентов составила 46,4%, что значительно контрастирует с данными по населению в общей популяции – 20,5%.

В сравнении с населением в общей популяции отношение рисков табако-

курения среди пациентов со STEMI составило 11,4 (95% ДИ 10,0–12,8) для возрастной группы 18–34 года; во всех остальных возрастных группах данный показатель также значительно повышен, однако прогрессивно снижается с каждым 4-летним увеличением возраста пациентов – с 8,9 (95% ДИ 7,7–10,0) у пациентов в возрасте 35–39 лет до 2,7 (95% ДИ 2,4–3,0) у пациентов старше 65 лет.

По мнению ученых, полученные данные подтверждают необходимость приложения агрессивных и последовательных усилий, направленных на прекращение промоции табакокурения, с фокусированием особого внимания на лицах молодого и среднего возраста в качестве одного из эффективных направлений первичной профилактики крупных кардиоваскулярных событий.

Larsen G.K. et al. (2013),
JAMA Intern. Med.

УДК 616.12:616.379-008.64

О.Н. Ковалева, И.В. Сытина

Харьковский национальный медицинский университет

Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа

АННОТАЦИЯ

У пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа изучали структурно-геометрические параметры сердца и концентрацию адениловых нуклеотидов – как маркера энергетического состояния организма. Для таких больных характерно развитие гипертрофии миокарда левого желудочка сердца (в 61,9% случаев) с преобладанием концентрического типа ремоделирования, а также достоверное снижение уровня АТФ при одновременном повышении АДФ и АМФ. Установлено, что при гипертрофии миокарда левого желудочка наблюдается достоверно более низкий уровень АТФ при достоверно высоких АДФ и АМФ по сравнению с нормальной геометрией сердца. Выявлена обратная зависимость между концентрацией АТФ и индексом массы миокарда левого желудочка при прямой зависимости АДФ и АМФ.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, гипертрофия миокарда левого желудочка, адениловые нуклеотиды.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения рейтинг наиболее распространенных заболеваний в мире возглавляют артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). В Украине в 2011 г. выявлено более 12 млн 293 тыс. больных с АГ, что составило 30% населения [1], СД зарегистрирован более чем у 1 млн 221 тыс. человек, т.е. у 2,5% от общего количества населения, причем более 80% – это больные с СД 2-го типа. Однако скрининговые исследования в рамках программы «Сахарный диабет» показали, что реальное число минимум втрое превышает данные официальной статистики [2]. Сочетание этих двух взаимосвязанных патологий несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений. Так, результаты исследования MRFIT [] показали, что гипертоническая болезнь (ГБ) ассоциируется с 23-кратным повышением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без этой патологии, а риск развития острого

инфаркта миокарда в 6–10 раз и острого нарушения мозгового кровообращения в 4–7 раз выше, чем в группе лиц без СД [12].

Одним из мощных факторов кардиоваскулярных событий, в том числе внезапной смерти, является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Впервые прямая взаимосвязь между ГМЛЖ и снижением вероятности выживания в когорте пациентов с АГ была документирована еще около 30 лет назад в Фремингемском исследовании. При коморбидности ГБ и СД 2-го типа прослеживается тесная ассоциация высокой вероятности развития ГМЛЖ как в мужской, так и в женской популяции с формированием наиболее неблагоприятных вариантов ГМЛЖ, что существенно повышает риск внезапной кардиальной смерти [4].

Вопросы патогенеза заболеваний являются весьма актуальными. В последнее время активно изучаются изменения биоэнергетических процессов при различных состояниях. Для эффективного биоэнергетического

метаболизма в клетке необходимы адекватное обеспечение субстратами и кислородом митохондрий, достаточная концентрация макроэнергетических соединений, а также дальнейшее транспортирование энергии из митохондрий к местам потребления. В ряде работ показана роль нарушения биоэнергетических процессов в развитии АГ, а также ишемической болезни сердца и прогрессировании сердечной недостаточности. Таким образом, ГБ можно отнести к заболеваниям, в генезе которых значительную роль играют нарушения клеточного энергообразования. При присоединении СД усугубляется нарушение утилизации субстрата, снижается активность реакций цикла трикарбоновых кислот, что влечет за собой недостаточность образования аденозинтрифосфата (АТФ) с развитием или усилением гипоенергетического состояния. Несмотря на активные исследования механизмов и факторов раннего поражения сердечно-сосудистой системы, вопрос остается открытым. Целью нашей работы является изучение уровня маркеров биоэнергетического процесса (адениловых нуклеотидов) во взаимосвязи со структурными параметрами миокарда левого желудочка сердца у пациентов с ГБ и СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 пациентов с ГБ и СД 2-го типа; средний возраст – $57,9 \pm 8,4$ года, 70% женщин, 30% мужчин; длительность ГБ составила $10,5 \pm 6,2$ года, СД 2-го типа – $5,5 \pm 4,7$ года – они вошли в первую группу. Вторую группу составили 46 больных с эссенциальной ГБ в возрасте $59,6 \pm 7,9$ года, 70% женщин, 30% мужчин; длительность ГБ – $8,1 \pm 6,2$ года. В контрольную группу вошли 30 относительно здоровых лиц в возрасте $50,4 \pm 8,2$ года, 66% женщин, 34% мужчин.

Верификацию диагноза и определение степени АГ проводили согласно критериям, рекомендованным в 2007 г. Европейским обществом гипертензии (ESH)/Европейским обществом кардиологов (ESC), и рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов (2008) с пересмотром клинического руководства в 2012 г. Диагноз СД 2-го типа констатировали согласно критериям ВОЗ (1999 г., пересмотр в 2006 г.).

К исследованию не привлекали больных с симптоматической АГ, СД 1-го типа, а также больных с наличием острых воспалительных процессов, онкологических заболеваний, других эндокринологических болезней.

Всем обследуемым проводили забор крови. Для получения сыворотки, пробирки с кровью выдерживали в термостате в течение 20 мин с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин. Эритроциты отделяли от плазмы центрифугированием стабилизированной гепарином крови в течение 15 мин при 3000 г (конечное разведение гепарин – цельная кровь составляло 1:100). Суспензию эритроцитов несколько раз промывали охлажденным 0,89% раствором NaCl. Мембраны эритроцитов выделяли путем гипосмотического гемолиза с последующим осаждением при центрифугировании 6000 об/мин в течение 10 мин. Концентрацию АТФ в суспензии эритроцитов определяли по методу П.Н. Явер-

баум с соавторами, концентрацию АДФ и АМФ – методом Н.У. Bergmeyer.

Исследование функционального состояния сердца, его структурно-геометрических показателей проводили с помощью неинвазивного метода диагностики ремоделирования миокарда – эхокардиографии (эхоКГ). Использовали ультразвуковой сканер RADMIR (модель ТИ 628А) по общепринятой методике в М- и В-режимах эхолокации согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Для оценки гипертрофии и типа ремоделирования ЛЖ определяли конечные размеры диастолы (КДР, см) и систолы (КСР, см) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, см) в диастолу, вычисляли относительную толщину стенок ЛЖ (ОТСЛЖ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). ММЛЖ определяли согласно формуле L. Teichholz, в основу которой положено вычисление объема полости ЛЖ, а ИММЛЖ – как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м²). Ориентировались на критерии ESH/ESC (2007), согласно которым ГМЛЖ диагностировали при значении ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин. ОТСЛЖ вычисляли по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = \frac{\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}}{\text{КДР}}$$

Повышенными считались значения ОТСЛЖ 0,45 и более. Для диагностики типа ремоделирования ЛЖ использовали классификацию A. Ganaui (1992):

- нормальная геометрия ЛЖ (ИММЛЖ – N, ОТСЛЖ < 0,45),
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (ИММЛЖ – N, ОТСЛЖ > 0,45),
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ > N, ОТСЛЖ > 0,45),
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ > N, ОТСЛЖ < 0,45).

Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ для обработки статистической информации Statistica 6.1 (Statsoft, Inc., США). Количественные признаки описывали медианой выборки (Me) и интерквартильным размахом [значениями 25-го и 75-го процентилей]. Для описания тенденций изменения концентраций показателей рассчитывали также процентные соотношения. Для сравнения независимых выборок применяли ранговый критерий Манна–Уитни. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При межгрупповом анализе параметров эхокардиографии было выявлено, что у больных первой группы (ГБ, сочетанная с СД 2-го типа) были статистически достоверно более высокие значения ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП и ОТСЛЖ в сравнении с больными второй группы и лицами контрольной группы (табл. 1). Так, ИММЛЖ был на 10% больше в сравнении со второй группой и на 25% с

контрольной, ТЗСЛЖ и ТМЖП больше на 10 и 33%, ОТЗСЛЖ на 13,6 и 31,6% соответственно. Увеличение ударного объема (УО) в сравнении с контролем можно считать положительным компенсаторным фактором, обеспечивающим выполнение физических нагрузок, поскольку это предотвращает чрезмерное сердцебиение. При оценке типов ремоделирования выявлено, что 61,9% больных имели ГМЛЖ, при этом нормальная геометрия отмечалась у 14,3% больных, концентрическое ремоделирование – у 23,8%, концентрическая гипертрофия – у 45,2 и у 16,7% лиц отмечалась эксцентрическая гипертрофия. При анализе результатов во второй группе (больные с ГБ) выявлено достоверное увеличение показателей по сравнению с группой контроля: ИММЛЖ был больше на 16%, ТЗСЛЖ – на 20%, ТМЖП – на 12%, ОТСЛЖ – на 15,8%. По результатам эхоКГ ГМЛЖ была диагностирована у 50,3%, причем нормальная геометрия сердца выявлена у 37,4%, концентрическое ремоделирование – у 12%, концентрическая гипертрофия – у 25% и у 25,3% больных отмечено развитие эксцентрической гипертрофии.

Таблица 1
Эхокардиографические параметры у обследованных больных (Ме [25%; 75%])

Показатель	Группа обследованных		
	Контроль	ГБ	ГБ и СД 2-го типа
КДР, см	4,8 [4,7; 5,2]	4,9 [4,6; 5,2]	5,1 [4,5; 5,4]
КСР, см	3,2 [3; 3,3]	3,3 [3; 3,5]	3,2 [2,9; 3,7]
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,86; 0,95]	1,09 [1; 1,2]*	1,2 [1,01; 1,3]^**
ТМЖП, см	0,9 [0,85; 0,95]	1,01 [0,93; 1,17]*	1,2 [1,09; 1,2]^**
ИММЛЖ, г/м ²	104,9 [86,7; 121,6]	122,1 [108,9; 137,1]*	134,6 [106,7; 169,9]^**
ОТСЛЖ, см	0,38 [0,36; 0,39]	0,44 [0,38; 0,5]*	0,49 [0,43; 0,53]^**
УО, мл	68,2 [64,8; 73,8]	70,2 [58; 77]*	75,1 [614; 83,2]^**

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с данными во второй группе больных.

Полученные нами данные о развитии ГМЛЖ и преобладании концентрического типа ремоделирования у пациентов с ГБ, сочетанной с СД 2-го типа, подтверждают исследования ряда авторов [5, 7].

Увеличение массы миокарда ЛЖ и развитие ГМЛЖ является мощным предиктором сердечно-сосудистых событий, что было доказано в ряде исследований. Так, многоцентровое, проспективное исследование, проведенное в 58 больничных центрах Италии, длившееся 4 года (исследование MAVI, 2001), показало, что возникновение сердечно-сосудистых событий было чаще в 2,5 раза в группе с МЛЖ, чем у лиц с нормальной массой ЛЖ. После поправки на возраст, курение и наличие СД относитель-

ный риск составил 2,08. Также было доказано, что увеличение ММЛЖ на каждые 39 г/м² сопровождается 40% ростом риска возникновения сердечно-сосудистых событий [15]. Немаловажную прогностическую роль играет и тип ремоделирования ЛЖ, однако данные о его самостоятельном влиянии на развитие сердечно-сосудистых событий противоречивы. Так, по результатам LIFE study, которое длилось 3,8 года, с применением регрессионной модели Кокса было показано, что более высокий риск влияния на конечные точки был характерен для концентрического ремоделирования – 2,99 (1,16–7,71) и концентрической гипертрофии 2,71 (1,13–6,45), а наименьший для эксцентрической гипертрофии – 1,79 (1,17–2,73) [9], концентрический тип ремоделирования ЛЖ как прогностически неблагоприятный в отношении сердечно-сосудистых событий, в том числе и фатальных, признается многими авторами [6, 8]. Однако имеются данные 12-летнего исследования (1993–2005 гг.), проведенные в медицинских центрах Барселоны (Испания) с участием 265 больных с АГ, о том, что развитие основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта, заболевания периферических сосудов, аритмии и летального исхода) составило 4,67 (3,79–5,55) на 100 больных. Однако частота возникновения сердечно-сосудистых событий была одинаковой во всех группах с различным типом ремоделирования ЛЖ. Отмечается, что только возраст (риск = 1,03 [1; 1,05]) и наличие СД на момент начала исследования (риск = 1,67 [1,03–2,69]) были связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий [14]. Ввиду вышеизложенного вопрос о прогностической роли ремоделирования ЛЖ остается дискуссионным, что дает основание для новых исследований.

Одним из пусковых механизмов развития ГМЛЖ и последующего ремоделирования ЛЖ А.В. Смирнов и соавторы [3] считают эпизод гипоксии и ишемии с развитием постишемической дисфункции кардиомиоцитов, нарастанием энергодефицита с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов. Развивается своего рода порочный круг: следствием недостатка кислорода являются дефицит макроэргов и активизация окислительного стресса в клетке, что, в свою очередь, ведет к повреждению митохондриальных мембран и еще более усугубляет нарушения энергетического обмена [13]. В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить уровень адениловых нуклеотидов (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), аденозинмонофосфат (АМФ)) – как маркеров энергетического дефицита у больных с ГБ и СД 2-го типа в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. При межгрупповом анализе выявлено, что при ГБ происходит статистически значимое снижение ($p < 0,001$) в эритроцитах содержания АТФ в среднем на 57% по сравнению с контролем. Примерно такая же динамика наблюдалась и в случае ГБ с СД 2-го типа, а именно на 65%. Группы больных также достоверно отличались по содержанию АТФ. Следует отметить, что на этом фоне содержание АДФ у пациентов с ГБ имело тенденцию к снижению, а при сочетании ГБ с СД, наоборот, опреде-

лялось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение на 24% по сравнению с контролем и на 32% по сравнению с ГБ. Уровень АМФ в случае ГБ по сравнению с контрольной группой достоверно уменьшался на 93%. При сочетании ГБ с СД 2-го типа наблюдалось еще более отчетливое снижение АМФ – почти в 2,8 раза по сравнению с контролем и на 46% по сравнению с пациентами с ГБ без СД 2-го типа (табл. 2).

Таблица 2
Содержание адениловых нуклеотидов у обследуемых больных (Ме [25%; 75%])

Группа больных	Показатель		
	АТФ, ммоль/л	АДФ, ммоль/л	АМФ, ммоль/л
ГБ+СД 2-го типа	1,38* [1,27; 1,50] $R_{ГБ+ГБ+СД}=0,008$	1,36* ^ [1,24; 1,51]	1,64* ^ [1,53; 1,70]
ГБ	1,45±0,14*	0,83* [0,71; 0,9]	1,12* [1,06; 1,18]
Контроль	2,28 [2,12; 2,4]	1,03 [0,93; 1,08]	0,58 [0,52; 0,69]

Примечание: * – $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля; ^ – $p < 0,001$ в сравнении с группой пациентов с ГБ.

На основании полученных данных рассчитывали показатели, характеризующие изменения энергетического баланса, сопряженные с реакциями синтеза и утилизации АТФ, а именно коэффициенты соотношения АТФ/АДФ и АТФ/АМФ, энергетический заряд эритроцитов (Эзе): $Эзе = АТФ / (АДФ + АМФ)$. Выявлено, что в группе сочетанной патологии коэффициенты соотношения АТФ/АДФ и АТФ/АМФ соответственно равнялись $1,06 \pm 0,09$ и $0,87 \pm 0,06$ у.е. у пациентов с ГБ – $1,76 \pm 0,19$ и $1,28 \pm 0,12$ у.е., в группе контроля – $2,35 \pm 0,21$ и $3,65 \pm 0,32$ у.е. При этом Эзе также достоверно ($p < 0,001$) снижался до $0,45 \pm 0,05$ у.е. при ГБ с СД до $0,75 \pm 0,08$ у.е. при ГБ в сравнении с контролем – $1,43 \pm 0,15$ у.е.

Согласно цели исследования больные были распределены по типам ремоделирования ЛЖ с последующим изучением уровня АТФ, АДФ, АМФ. Выявлено, что наибольшие показатели АТФ ($1,5 [1,49; 1,54]$ ммоль/л при минимальных значениях АМФ ($1,49 [1,45; 1,55]$)) были характерны для лиц с нормальной геометрией ЛЖ, группа с концентрическим ремоделированием ЛЖ статистически не отличалась от группы с нормальной геометрией ЛЖ, однако отмечалось незначительное снижение АТФ при повышении концентрации АМФ на 9% и АДФ на 13%. Группы с гипертрофией миокарда характеризовались статистически достоверным ($p < 0,05$) снижением концентрации АТФ в сравнении с нормальной геометрией ЛЖ на 21% при концентрической гипертрофии ЛЖ (КГЛЖ) и на 27% при эксцентрической гипертрофии ЛЖ (ЭГЛЖ) при одновременном повышении уровня АМФ на 21% у больных с КГЛЖ и на 24% с ЭГЛЖ.

При исследовании корреляционных связей выявлена обратная связь между АТФ и иММЛЖ ($R = -0,4$; $p < 0,05$) при прямой с концентрацией АМФ ($R = 0,5$; $p < 0,05$)

Предполагается, что нарушение биоэнергетических процессов является пусковым механизмом развития ремоделирования миокарда, в основе которого лежит увеличение коллагенообразования, развитие фиброза и гибель клетки в результате апоптоза или некроза [13]. В результате митохондриальной дисфункции возникает дефицит макроэргов, вызывающий ухудшение работы энергозависимых мембранных каналов, в частности Na^+/K^+ -АТФ обменников, Ca^{2+} -АТФ обменников, что приводит к депонированию ионов Ca^{2+} в цитозоле с последующей активацией Ca^{2+} -зависимой ферментной эффекторной стадии апоптоза. Прогрессирующий энергодефицит переключает энергетический метаболизм на анаэробный гликолиз, вследствие чего происходит накопление недоокисленных продуктов жирных кислот – ацил-КоА, ацетил-КоА, НАДН·Н с угнетением пируват-дегидрогеназы, снижением утилизации пирувата и преобразованием его в лактат. Данные метаболиты в значительной мере депонируются в клетке с развитием ацидоза и последующей активацией апоптоза. Также в условиях энергодефицита и недостатка кислорода как акцептора электронов компоненты клетки становятся более восстановленными и могут передавать электроны либо непосредственно на кислород, либо на низкомолекулярные посредники, которые инициируют окислительный стресс. Внутриклеточный ацидоз и активация окислительного стресса приводят к экспрессии протоонкогена c-FOS, который является одним из первых инициаторов и индикаторов гипертрофии. Окислительный стресс также активизирует митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), семейство (ERK1/2, p38МАРК и JNK), протеинкиназу С, фосфатидилинозитол-3-киназы, NFκ-B и кальциневрин, которые вовлечены в инициацию апоптоза и гипертрофического процесса [9, 10]. Данные факторы (особенная роль отводится NFκ-B) активизируют экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов – ФНО-α и интерлейкинов [11], что в свою очередь приводит к повреждению экстрацеллюлярного матрикса. Увеличение экспрессии ФНО-α играет ключевую роль в стимулировании синтеза провоспалительных протеинов, приводящих к макрофагальному фагоцитозу, клеточному росту и апоптозу. Макрофаги, в свою очередь, синтезируют трансформирующий фактор роста-b1 (TGF-b1), одним из свойств которого является преобразование интерстициальных фибробластов в миофибробласты, активация металлопротеаз и накопление коллагена, что провоцирует усиленную дегградацию коллагена, развитие фиброза и последующую дилатацию камер сердца.

Выводы

В нашем исследовании у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа отмечено развитие гипертрофии миокарда левого желудочка с преобладанием концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования левого желудочка. Выявлено, что для больных с коморбидностью гипертонической болезни и сахарного диабета 2-го типа характерно развитие гипоэнергетического состояния, о чем

свидетельствует снижение концентрации АТФ при одновременном повышении АДФ и АМФ. Установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка характеризовалась достоверно более низким уровнем АТФ наряду с достоверно высокими уровнем АДФ и АМФ при сравнении с нормальной геометрией сердца. Выявлена обратная зависимость между концентрацией АТФ и индексом массы миокарда левого желудочка при прямой зависимости АДФ и АМФ.

Перспективы исследования нарушения биоэнергетических и метаболических процессов при гипертрофии и ремоделировании сердца могут быть актуальными при оценке прогноза заболевания, а также при разработке патогенетически обоснованной терапии.

Список литературы

1. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітично-статистичний посіб / В.М. Коваленко. – К.: Нац. наук. центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2011. – 165 с.
2. Ларін О.С. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О.С. Ларін, В.І. Паньків, М.І. Селіваненко, О.О. Грачова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 10–18.
3. Смирнов А.В. Антигипоксанти в неотложной медицине / А.В. Смирнов // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 50–57.
4. Bartni R.M. Managing heart disease diabetes and heart: compromised myocardial function – a common challenge / R.M. Bartni, K. Malmberg, L. Ryden // Eur. Heart J. – 2003. – № 5. – P. 33–41.
5. Chahal N.S. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects / N.S. Chahal, T.K. Lim, P. Jain [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P. 588–594.
6. Muiesan M.L. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M.L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // Hypertension. – 2004. – № 43. – P. 731–738.
7. Palmieri V. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study / V. Palmieri, J.N. Bella, D.K. Arnett [et al.] // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 102–107.
8. Pierdomenico S. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2004. – № 17 (11). – P. 1035–1039.
9. Sabri A. Regulation of hypertrophic and apoptotic signalling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes / A. Sabri, H.H. Hughie, P. Lucchesi // Antioxid. Redox Signal. – 2003. – № 5. – P. 731–740.
10. Sawyer D.B. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure / D.B. Sawyer, D.A. Siwik, L. Xiao [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2002. – № 34. – P. 379–388.
11. Schoonbroodt S. Oxidative stress interference with the nuclear factor-kappa B activation pathways / S. Schoonbroodt // Biochem. Pharmacol. – 2000. – № 15. – P. 1075–1083.
12. Shehadeh A. Cardiac consequences of diabetes mellitus / A. Shehadeh, T. J. Regan // Clin. Cardiol. – 1995. – Vol. 18 (6). – P. 301–305.
13. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // Physiological reviews. – 1999. – Vol. 79 (1). – P. 215–262.
14. Tovillas-Morán F. Cardiovascular morbidity and mortality and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients treated in primary care / F. Tovillas-Morán, E. Zabaleta-del-Olmo, A. Dalfó-Baqué // Rev. Esp. Cardiol. – 2009. № 62 (3). – P. 246–254.
15. Verdecchia P. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study / P. Verdecchia, G. Carini, A. Circo [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 38 (7). – P. 1829–1835.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та показники біоенергетичного процесу у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу

О.М. Ковальова, І.В. Ситіна

РЕЗЮМЕ. У хворих з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу, вивчали структурно-геометричні параметри серця і концентрацію аденілових нуклеотидів – як маркера енергетичного стану організму. Хворі з коморбідністю гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу характеризувалися розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця у 61,9% випадків з перевагою концентричного типу ремоделювання і характеризувалися достовірним зниженням рівня АТФ при одночасному підвищенні АДФ і АМФ. Встановлено, що гіпертрофія міокарда лівого шлуночка характеризувалася достовірно низьким рівнем АТФ при достовірно високих АДФ і АМФ при порівнянні з нормальною геометрією серця. Виявлено зворотну залежність між концентрацією АТФ і індексом маси міокарда лівого шлуночка при прямій залежності АДФ і АМФ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, аденілові нуклеотиди.

Hypertrophy of left ventricular myocardium and bioenergy state in patients with hypertensive disease associated with type 2 diabetes mellitus

O.N. Kovalyova, I.V. Sytina

SUMMARY. This work aimed to study the structural and geometrical parameters of the heart and the concentration of adenine nucleotides as a marker of the energy state in patients with hypertensive disease and diabetes mellitus type 2. The latter showed hypertrophy of left ventricular myocardium in 61.9% of cases, with predominance of concentric remodeling type of left ventricle, and significantly decreased ATP levels along with increased ADP and AMP levels. It has been found that with left ventricular hypertrophy there is a significantly lower level of ATP and significantly higher ADP and AMP levels in the comparison with normal heart geometry. There was an inverse relationship between ATP concentration and myocardium mass index of the left ventricle and a direct relationship between ADP and AMP.

Key words: hypertensive disease, type 2 diabetes mellitus, left ventricle hypertrophy, adenine nucleotides

Адрес для переписки:

Сытина Ирина Васильевна

Харьковский национальный медицинский университет

61145, Харьков, ул. Новгородская 18/85

НОВИНИ

Применение статинов снижает эффективность аэробных тренировок

Ученые из университета Миссури (Ролла, США) обнаружили, что прием людьми с избыточной массой тела и ожирением такого гиполипидемического препарата, как симvastатин, снижает эффективность физических упражнений.

Назначение статинов обычно сочетается с рекомендациями врача об изменении образа жизни, в том числе касающимися повышения физической активности для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ходе предыдущих исследований ученые доказали, что применение препаратов данной группы может быть ассоциировано с развитием миопатии скелетных мышц и нарушением функции митохондрий. Однако их влияние на эффективность спортивных тренировок оставалось неизвестным. Это и стало целью работы американских ученых под руководством доктора Джон Тифаулт.

Для этого они проанализировали состояние здоровья 37 пациентов в

возрасте 25–59 лет с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. Все участники в течение 12 нед выполняли определенный комплекс аэробных упражнений. Кроме того, 18 из них ежедневно принимали симvastатин в дозе 40 мг.

Ученые установили, что состояние здоровья пациентов, принимавших и не принимавших статины, через 12 нед занятий спортом значительно отличалось. Так, уровень кардиореспираторной выносливости у пациентов, не принимавших симvastатин, повысился в среднем на 10%, а у принимавших – на 1,5% ($p < 0,05$). Кроме того, активность цитратсинтазы в скелетных мышцах в 1-й группе возросла на 13%, а во 2-й – на 4,5% ($p < 0,05$).

В настоящее время врачи часто назначают статины пациентам после достижения ими определенного возраста, не обращая внимания на то, имеются ли у них признаки метаболического синдрома или сахарного диабета 2-го типа. Учитывая результаты, полученные в данном исследовании, ученые рекомендуют более

внимательно оценивать преимущества и недостатки применения статинов, учитывая при этом уровень физической активности пациента. Д. Тифаулт подчеркивает, что статины стали широко применять в медицинской практике сравнительно недавно – 15–20 лет назад и в настоящее время еще трудно судить об их долгосрочном влиянии как в целом на состояние здоровья, так и на эффективность аэробных нагрузок.

Ученые надеются, что целью последующих работ будут установление дозы симvastатина или других гиполипидемических препаратов, оказывающих влияние на эффективность спортивных тренировок, и изучение их влияния на риск развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа. Вероятно, изменение режима приема препаратов и уровня сложности занятий способно уменьшить выявленное негативное воздействие лекарственных средств.

*Mikus C.R. et al. (2013),
J. Am. Coll. Cardiol.*

УДК 616.12-008.331-056.52-085.244

О.М. Радченко, З.М. Кіт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ефекти урсодезоксихолевої кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

АНОТАЦІЯ

Результати обстеження 20 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням (індекс маси тіла $33,1 \pm 1,0$ кг/м²), які впродовж 1 міс приймали урсодезоксихолєву кислоту (УДХК) в добовій дозі 10 мг/кг, підтвердили суттєве зменшення атерогенності сироватки крові (за рахунок значного зниження в крові рівня загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності), а також азоту оксиду та лептину. Отже, окрім описаної гіпохолестеринемічної дії, УДХК справляє нормалізуювальний вплив на ендотелій судин та продукцію адипоцитокіну лептину. Перспективним є вивчення впливу інших препаратів на стан ендотеліальної функції та синтез адипоцитокінів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова:

урсодезоксихолева кислота, холестерин, лептин, азоту оксид, артеріальна гіпертензія.

Успіхи сучасної біології дозволили змінити стандартні уявлення про роль жовчних кислот в організмі, які зараз розглядають як сигнальні молекули із системними властивостями регулювального характеру, що впливають на множинні ланки метаболізму. Останнім часом особливу увагу привернула до себе урсодезоксихолева кислота (УДХК) – епімер первинної хеноксидезоксихолевої жовчної кислоти, що відрізняється бета-положенням гідроксильної групи біля С7 [2, 3]. Попри те, що основні ефекти УДХК відомі [1, 8], механізми її дії продовжують вивчати, особливо на субклітинному рівні, що дозволило виявити низку плейотропних ефектів. УДХК справляє антихолестатичний, холеретичний, літолітичний, цитопротекторний, антиапоптічний, імуномодельовальний, гіпохолестеринемічний, протипухлинний, протизапальний, антиоксидантний та захисний ефект [2]. Кожен з них може реалізовуватись одночасно за декількома різними механізмами. Однак показання до застосування УДХК у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями досі не визначено.

Мета дослідження – вивчити вплив УДХК на показники ліпідного спектра крові, L-аргінін, азоту оксид (NO), ендотелін-1 і лептин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів (5 чоловіків і 15 жінок) віком $63,4 \pm 1,9$ року з АГ та ожирінням. Середній обвід талії становив $99,3 \pm 1,4$ см, обвід стегон – $108,8 \pm 2,3$ см, індекс ма-

си тіла – $33,1 \pm 1,0$ кг/м². Упродовж 1 міс пацієнти приймали УДХК (Урсохол, «Дарниця») в добовій дозі 10 мг/кг та лізиноприл («Ратіофарм») в добовій дозі 5–20 мг. У пацієнтів досліджено вміст ліпідів крові за стандартними методиками, NO визначено за методом специфічної кольорової реакції нітрит-аніону з реактивом Грісса, L-аргінину – за спектрофотометричним методом, ендотеліну-1 – за імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303+» (США), лептину – за імуноферментним методом з реактивами «DRG» (Німеччина). Результати оброблено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування УДХК упродовж 4 тиж сприяло зменшенню атерогенності сироватки крові, що проявлялось істотним зниженням рівня загального холестерину (ХС) – з $5,29 \pm 0,19$ до $4,95 \pm 0,20$ ммоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$) та ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – з $3,30 \pm 0,19$ до $2,96 \pm 0,18$ ммоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$), супроводжуючись помірним підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності ($p > 0,05$) та зниженням вмісту тригліцеридів ($p > 0,05$). Отже, рівень загального ХС знизився на 7,4% ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 10,3% ($p < 0,05$), тригліцеридів – на 8,6% ($p > 0,05$).

Гіпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну під впливом УДХК зумовлені зменшенням

всмоктування ХС в кишечнику, пригніченням синтезу ХС в печінці, активацією його екскреції в жовч та підвищенням екскреції ліпопротеїнів дуже низької щільності [6]. УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора-альфа активує декілька механізмів утилізації ліпідів: збільшення кількості ядерних рецепторів проліферативних пероксидом (PPAR) та тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також активацію ліпопротеїніпази плазми крові. Крім того, холестерол-7 α гідроксилаза (CYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень ХС в печінці. Важливе значення має те, що УДХК утворює з молекулами ХС рідкі кристали в кишечнику, що перешкоджає його всмоктуванню. Вперше гіпохолестеринемічний ефект УДХК було описано 15 років тому групою дослідників під керівництвом Р. Пупона (R. Poupon), які призначали її впродовж 2 років для лікування первинного біліарного цирозу печінки. Пізніше цей ефект було підтверджено результатами інших досліджень [4].

За нашими даними, під впливом УДХК істотні зміни спостерігались і в системі NO, середній вміст якого знизився з $12,07 \pm 1,43$ до $9,92 \pm 1,19$ мкмоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$). Меншою мірою знизився рівень L-аргініну (з $113,5 \pm 5,1$ до $103,3 \pm 6,8$ мкмоль/л; $p > 0,05$) та ендотеліну-1 (з $1,76 \pm 0,23$ до $1,68 \pm 0,23$ фкмоль/мл; $p > 0,05$). Важливим було істотне зниження вмісту адипоцитокіну лептину під впливом УДХК – з $225,48 \pm 32,28$ до $165,6 \pm 27,35$ нг/мл (критерій Вілкоксона $p < 0,05$). Зниження вмісту лептину коливалося від 12 до 50% залежно від маси тіла пацієнта. Така пряма нормалізувальна дія УДХК на ендотеліальну дисфункцію та продукцію адипоцитокінів раніше не була описана, проте ми вважаємо, що вона здійснюється за механізмами зменшення продукції біологічно активних речовин [7], стабілізації мембран та обмеження оксидантного стресу через підвищення рівня глутатіону [5, 7], а також внаслідок їхньої детергентної дії на ліпідні компоненти, мембрани мітохондрій та ендоплазматичну сітку [7, 8].

Висновки

Призначення УДХК упродовж 4 тиж сприяло істотному зменшенню атерогенності сироватки крові (за рахунок зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ), NO та лептину. Крім описаної гіпохолестеринемічної дії, УДХК справляє нормалізувальний вплив на ендотелій судин та продукцію адипоцитокіну лептину. Перспективним є вивчення впливу інших препаратів на стан ендотеліальної функції та синтез адипоцитокінів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Список літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів / Ред. В.Т. Чумак, В.І. Мальцев, А.М. Морозова та ін. – К., 2009. – Вип. 1. – 1055 с.
2. Радченко О.М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – № 2 (23). – С. 28–31.
3. Урсодезоксихолевая кислота: на стыке специальностей // Здоров'я України. – 2007. – № 20 (додат.). – С. 28–29.
4. Щербинина М.Б., Доценко Н.Я., Герасименко Л.В. Урсофальк: акцент на гипополипидемический эффект // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 32.
5. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid / Amaral J.D., Viana R.J.S., Ramalho R.M. et al. // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 1721–1734.
6. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M. // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 3. – P. 259–266.
7. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 1677–1689.
8. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status / Duvnjak M., Tomasic V., Gomercic M. et al. // J. of physiology and pharmacology. – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 57–66.

Эффекты урсодезоксихолевой кислоты у больных с артериальной гипертензией и ожирением

Е.М. Радченко, З.М. Кит

РЕЗЮМЕ. Результаты обследования 20 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (индекс массы тела $33,1 \pm 1,0$ кг/м²), которые на протяжении 1 мес принимали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в суточной дозе 10 мг/кг, подтвердили выраженное уменьшение атерогенности сыворотки крови (за счет значительного снижения уровня в крови общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности), а также азота оксида и лептина. Таким образом, кроме ранее описанного гипохолестеринемического действия, УДХК оказывает нормализующее влияние на эндотелий сосудов и продукцию адипоцитокина лептина. Перспективным является изучение влияния других препаратов на состояние эндотелиальной функции и синтез адипоцитокінов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, холестерин, лептин, азота оксид, артериальная гипертензия.

Effects of ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension and obesity

O.M. Radchenko, Z.M. Kit

SUMMARY. Examination of 20 patients with arterial hypertension and obesity (body mass index $33.1 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$), which were treated by ursodeoxycholic acid in dosage 10 mg/kg per day during 1 month, showed that this treatment led to significant decrease of serum atherogenic influence due to significant decrease of total cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins, nitric oxide and leptin. So, apart from well-known cholesterol-decreasing action, ursodeoxycholic acid has normalizing action on vessel endothelium and production of adipocytokines (leptin). Investigation of other drugs influence on endothelial function condition and adipocytokines synthesis in patients with cardiovascular diseases is very promising.

Key words: ursodeoxycholic acid, cholesterol, leptin, nitric oxide, arterial hypertension.

Адреса для листування:

Радченко Олена Мирославівна
Львівський національний медичний університет
Перша міська клін. лікарня ім. Князя Лева
79010, м. Львів, вул. Ужгородська, 1

НОВИНИ

Вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы является предиктором исходов при сахарном диабете

По данным нового исследования, оценка функции вегетативной нервной системы – например, реституция пульса после физической нагрузки – может помочь в оценке риска краткосрочных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что вегетативная дисфункция жестко коррелирует с повышенным риском тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2-го типа.

Автономная дисфункция, которая развивается после долгих лет недостаточного гликемического контроля, может приводить к развитию тяжелой ортостатической гипотен-

зии, которая значительно затрудняет повседневную активность.

В первом исследовании было проведено сравнение 530 пациентов с ИБС и СД с 530 пациентами с ИБС без сопутствующего СД. Средний возраст пациентов составил 67 лет, 69% из них были мужчинами.

Исследователи определяли разницу между ЧСС на высоте максимальной нагрузки на велосипеде и ЧСС через 1 мин после прекращения нагрузки. Также проводилось суточное мониторирование ЭКГ, позволившее оценить вариабельность и турбулентность сердечного ритма.

В течение двухлетнего периода наблюдения 127 (13%) пациентов достигли смешанной конечной точки СССР, включавшей сердечно-сосудистую смерть (2%), острое коронарное событие (8%), инсульт (3%) или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (2%).

По результатам моновариантного анализа установлено, что у пациентов с ИБС и СД 2-го типа, у которых была замедленная реституция ЧСС, определенная как снижение ЧСС менее чем на 21 в 1 мин, отмечался повышенный риск возникновения СССР. У пациентов с уменьшенной турбулентностью и вариабельностью сердечного ритма также был повышен риск СССР – в 2,08 и 1,96 раза соответственно.

По результатам мультивариантного анализа лишь уровень С-реактивного белка оставался предиктором повышенного риска в течение небольшого периода наблюдения.

По данным второго исследования у пациентов с СД 2-го типа и установленной автономной дисфункцией в два раза выше риск развития эпизода тяжелой гипогликемии по сравнению с таковым у пациентов без вегетативной дисфункции.

Diabetes care

УДК 616.125-009.3-036.65-073.7

А.Н. Шевелёк

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ремоделирование левого желудочка как фактор риска рецидивов фибрилляции предсердий

АННОТАЦИЯ

Цель – оценить роль ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) как фактора риска рецидивов фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы исследования. В исследование включены 116 пациентов (80 мужчин и 36 женщин, средний возраст $59,7 \pm 2,5$ года с впервые диагностированной пароксизмальной формой ФП (длительность пароксизма ≤ 48 ч), умеренной артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). После восстановления синусового ритма всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию (эхоКГ) с определением ремоделирования и геометрической модели ЛЖ. Впоследствии пациенты наблюдались в течение 6 мес, при этом оценивалось наличие рецидивов ФП. Из исследования по разным причинам были исключены или выбыли 4 пациента.

Результаты. За период наблюдения у 70 (62,5%) пациентов (1-я группа) возникли рецидивы ФП, у остальных 42 (37,5%) (2-я группа) сохранялся синусовый ритм. Значимых различий по клинической характеристике пациентов между группами не было. У больных 1-й группы по сравнению со 2-й достоверно ($p < 0,05$) больше были толщина задней стенки ЛЖ ($1,18 \pm 0,08$ против $0,96 \pm 0,19$ см), относительная толщина стенок ЛЖ ($0,44 \pm 0,02$ против $0,36 \pm 0,03$) и индекс массы миокарда ЛЖ ($129,8 \pm 16,3$ против $109,8 \pm 20,4$ г/м²). Ремоделирование ЛЖ (отношение шансов – ОШ 2,7; доверительный интервал – ДИ 1,26–6,13), в частности его концентрическая гипертрофия (ОШ 6,46; ДИ 4,16–9,7), являлось достоверным фактором риска рецидивов аритмии в ближайшие 6 мес. Другими эхокардиографическими ($p < 0,05$) предикторами развития рецидивов ФП явились расширение левого предсердия – 42 мм (ОШ 6,3; ДИ 2,12–8,34), наличие митральной регургитации 2-й степени (ОШ 3,42; ДИ 1,34–4,86) и диастолической дисфункции по типу недостаточной релаксации (ОШ 3,85; ДИ 2,56–5,04).

Вывод. Ремоделирование ЛЖ (концентрическая гипертрофия) является достоверным предиктором развития рецидивов ФП.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, рецидивы, предикторы, ремоделирование левого желудочка, концентрическая гипертрофия.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой разновидностью аритмий и составляет одну треть всех случаев обращений в стационар по поводу нарушений сердечного ритма [2]. Имеются данные [12], что основной причиной госпитализаций пациентов с ФП являются рецидивы аритмии. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с повторными пароксизмами ФП, приводят к значительному возрастанию экономических затрат на лечение, ухудшению качества жизни пациентов и увеличению леталь-

ности. Кроме того, при отсутствии эффективной медикаментозной терапии пароксизмальная ФП может стать постоянной, что влечет за собой значительное ухудшение прогноза. В связи с этим особую актуальность имеет прогнозирование риска возникновения рецидивов ФП. Выявление независимых предикторов этой аритмии может позволить рационально и своевременно корректировать терапию у пациентов группы высокого риска.

Трансторакальная эхокардиография (эхоКГ) играет весомую роль в выявлении маркеров развития ФП у раз-

личных категорий пациентов [5]. Увеличение диаметра левого предсердия (ЛП) и/или его объема является важным и хорошо изученным предиктором возникновения такой аритмии как у пациентов со структурными заболеваниями сердца, так и без них [1, 4, 8, 9]. Однако прогностическая роль других параметров эхоКГ, в частности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), изучена недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка роли ремоделирования ЛЖ в качестве возможного фактора риска рецидивов ФП.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 116 пациентов (80 мужчин и 36 женщин, средний возраст – $59,7 \pm 2,5$ года). Критерии включения в исследование:

- 1) впервые диагностированная пароксизмальная форма ФП;
- 2) продолжительность пароксизма ФП ≤ 2 сут;
- 3) стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК);
- 4) мягкая или умеренная артериальная гипертензия (АГ);
- 5) компенсированная (не выше II ФК по NYHA) хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- 6) регулярный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-блокаторов, статинов, пероральных антикоагулянтов, антитромбоцитарных и антиаритмических препаратов III класса;
- 7) синусовый ритм на момент начала исследования;
- 8) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения явились:

- 1) ФП, вызванная острым коронарным синдромом и употреблением алкоголя;
- 2) клапанные пороки сердца;
- 3) миокардиты;
- 4) дисфункция щитовидной железы;
- 5) сахарный диабет (СД) 1-го типа;
- 6) хронические инфекционные и воспалительные заболевания;
- 7) тяжелая почечная недостаточность;
- 8) другие сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

В начале исследования всем пациентам выполняли трансторакальную эхоКГ в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах по стандартной методике [3] на ультразвуковом аппарате «Logiq 3 PRO» (США) при помощи датчика 2,5 МГц с углом секторальной развертки 75° в положении больного на спине или левом боку после небольшого отдыха при спокойном дыхании. Исследование проводили в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырех- и двухкамерной позициях. С целью стабилизации гемодинамического состояния больным перед исследованием рекомендовали придерживаться привычного распорядка дня и избегать чрезмерных физических нагрузок. Эхокардиографические измерения выполнялись в течение

трех кардиальных циклов. Для последующего анализа вычисляли средние значения соответствующих показателей. При этом определяли переднезадний диаметр ЛП, конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР), объемы (КДО, КСО), индексы (КДИ, КСИ), ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Также оценивали толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП), относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ (отношение суммы толщины ЗС ЛЖ и МЖП к КДР ЛЖ) и массу миокарда (ММ), индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, который вычисляли по формуле R.V. Devereux [7]:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{площадь поверхности тела.}$$

Площадь поверхности тела (ППТ) определяли по формуле:

$$\text{ППТ} = \text{M}^{0,423} \cdot \text{P}^{0,752} \times 0,007184,$$

где М – масса тела, Р – рост.

Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММ ЛЖ ≥ 125 г/м² – у мужчин и ≥ 110 г/м² – у женщин [6].

Согласно классификации А. Сапау [6] на основании величин ОТСЛЖ и ИММЛЖ определяли наличие ремоделирования и геометрическую модель ЛЖ. При отсутствии гипертрофии геометрию ЛЖ расценивали как нормальную (при ОТСЛЖ $< 0,45$) или как концентрическое ремоделирование (ОТСЛЖ $\geq 0,45$), при наличии – определяли эксцентрический (ОТСЛЖ $< 0,45$) или концентрический (ОТСЛЖ $\geq 0,45$) ее тип.

Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость раннего наполнения (Е) ЛЖ и в систолу предсердий (А), их отношение (Е/А), время замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT). Тип диастолической дисфункции ЛЖ определяли согласно Канадской классификации [10]. Также оценивали наличие и степень митральной регургитации.

Впоследствии пациенты наблюдались в течение 6 мес, при этом оценивалось наличие пароксизмов ФП. За этот период из исследования по разным причинам были исключены или выбыли 4 пациента: умершие (n=1), перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) (n=1) и нерегулярно принимающие препараты (n=2). Все процедуры исследования соответствовали стандартам этического комитета.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа «Statistica 6.0». Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (Me, 25-; 75-процентили). Для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 . В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам прово-

дили по U-критерию Манна–Уитни. Корреляционные связи между парами количественных признаков оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона. Оценку значимости корреляционной связи для двух выборок проводили с помощью показателя ранговой корреляции Спирмена. Для выявления предикторов развития рецидивов ФП был использован логистический регрессионный анализ. Для определения критических величин параметров, при которых достоверно возрастает риск развития рецидивов ФП, использовали метод построения кривых операционных характеристик. Отношение шансов (ОШ) развития рецидивов аритмии определяли 95% доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовали угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

За период наблюдения у 70 (62,5%) пациентов (1-я группа) возникли рецидивы ФП, у остальных 42 (37,5%) (2-я группа) сохранялся синусовый ритм.

Значимых различий в ФК ХСН, выраженности симптомов ФП по классификации EHRA, частоте встречаемости СД 2-го типа, перенесенного ИМ, антиаритмической терапии между группами не было (табл. 1).

При анализе исходных параметров эхоКГ было обнаружено, что КДР, КСР, КДО, КСО, КДИ, КСИ, УО и ФВ ЛЖ у пациентов 1-й и 2-й групп не отличались (табл. 2).

У больных 1-й группы достоверно ($p < 0,05$) больше были диаметр ЛП, ТЗСЛЖ, ВТСЛЖ и ИММЛЖ по сравнению со 2-й. При этом у больных 1-й группы величина диаметра ЛП положительно коррелировала с количест-

вом пароксизмов аритмии, возникших за период наблюдения ($Ro=0,57$; $p < 0,01$).

У всех пациентов имела место митральная регургитация, однако степень ее выраженности была выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (2 (1, 2) и 1 (1, 2), $p=0,02$ соответственно).

При оценке параметров трансмитрального кровотока было выявлено существенное ($p < 0,05$) снижение пика Е, возрастание пика А и уменьшение в результате этого отношения Е/А у пациентов 1-й группы по сравнению с лицами 2-й. При этом у 48 (66%) больных 1-й группы и у 13 (33%) – 2-й была обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ по типу «недостаточной релаксации» ($\chi^2=5,83$; $p=0,016$).

Частота развития ремоделирования ЛЖ также была достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (64 и 27% соответственно; $\chi^2=7,56$; $p=0,006$). Гипертрофию ЛЖ имели 38 (53%) больных 1-й группы и только 7 (17%) – 2-й ($p=0,005$). При этом у пациентов 1-й группы значительно чаще встречалась концентрическая гипертрофия ЛЖ, тогда как распространенность других типов ремоделирования достоверно не отличалась (табл. 3).

Для стратификации риска рецидивов ФП нами был проведен анализ их потенциальных предикторов с определением критических величин параметров (табл. 4).

Как видно из результатов проведенного анализа, наиболее значимыми факторами риска рецидивов ФП по данным трансторакальной эхоКГ являлись расширение ЛП, наличие митральной регургитации 2-й степени, диастолической дисфункции ЛЖ по типу недостаточной релаксации, а также ремоделирование ЛЖ. Интересно, что ремоделирование ЛЖ в целом, без учета его типа, является важнейшим фактором риска развития рецидивов ФП

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Параметр	1-я группа, (n=70)	2-я группа, (n=42)	Уровень значимости
Возраст, лет	62,9±6,9	59,0±4,3	$p=0,005$
Пол (М:Ж)	59:11	21:21	$\chi^2=13,5$, $p < 0,001$
Стенокардия напряжения II ФК	n=32 (46%)	n=30 (71%)	$\chi^2=6,02$, $p=0,014$
Стенокардия напряжения III ФК	n=38 (54%)	n=12 (29%)	$\chi^2=6,02$, $p=0,014$
ХСН I ФК	n=23 (33%)	n=18 (43%)	$\chi^2=0,74$, $p=0,39$
ХСН II ФК	n=47 (67%)	n=24 (57%)	$\chi^2=0,74$, $p=0,39$
Перенесенный инфаркт миокарда	n=11 (16%)	n=6 (14%)	$\chi^2=0,0$, $p=0,95$
Сахарный диабет 2-го типа	n=34 (49%)	n=19 (45%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,88$
Курение	n=43 (61%)	n=14 (33%)	$\chi^2=7,2$, $p=0,007$
II класс ФП по EHRA	n=54 (77%)	n=34 (81%)	$\chi^2=0,06$, $p=0,8$
III класс ФП по EHRA	n=16 (23%)	n=8 (19%)	$\chi^2=0,06$, $p=0,8$
Антиаритмическая терапия амиодароном	n=62 (89%)	n=38 (90%)	$\chi^2=0,0$, $p=1,0$
Антиаритмическая терапия соталолом	n=8 (11%)	n=4 (10%)	$\chi^2=0,0$, $p=1,0$
Среднесуточная доза амиодарона	200 (200; 200)	200 (200; 200)	$p=0,9$
Среднесуточная доза соталола	160 (160; 160)	160 (160; 160)	$p=0,9$

Результаты эхоКГ ($m \pm \sigma$), Me (25-; 75-процентили)

Параметр	Пациенты		Уровень значимости (p)
	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=40)	
Диаметр ЛП, см	4,3±0,84	3,8±0,65	0,001
КДР, см	4,9±0,74	5,1±0,81	0,74
КСР, см	3,0±0,21	2,9±0,30	0,09
КДО, мл	111,0±22,4	108,7±16,3	0,082
КСО, мл	38,2±7,4	41,0±9,6	0,124
КСИ, мл/м ²	19,4±1,2	19,1±0,9	0,09
КДИ, мл/м ²	67,4±6,1	68,2±6,8	0,064
УО, мл	78,9±9,8	80,1±9,3	0,09
ФВЛЖ, %	65,7±5,2	66,8±7,3	0,769
ТЗСЛЖ, см	1,18±0,08	0,96±0,19	0,02
ТМЖП, см	1,16±0,09	0,92±0,08	0,08
ОТСЛЖ	0,44±0,02	0,36±0,03	0,014
ИММЛЖ, г/м ²	129,8±16,3	109,8±20,4	0,01
Е, см/с	85,3±7,4	99,8±11,3	0,031
А, см/с	77,9 (62,4; 83,6)	58,2 (52,3; 64,7)	0,003
Е/А	1,21±0,35	1,53±0,21	0,047
DT, мс	160,2 (145,1; 182,3)	158,1 (144,2; 171,3)	0,09
IVRT, мс	82,7 (74,1; 89,3)	78,7 (72,2; 85,4)	0,054

Геометрические модели ЛД у пациентов 1-й и 2-й групп

Геометрическая модель ЛЖ	Пациенты		Отличия между группами	
	1-я группа (n=72)	2-я группа (n=40)	χ^2	P
Нормальная геометрия ЛЖ, абс. (%)	26 (36%)	29 (73%)	7, 56	0,006
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, абс. (%)	15 (21%)	4 (10%)	0,81	0,37
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, абс. (%)	23 (32%)	3 (7%)	4, 93	0,026
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс. (%)	8 (11%)	4 (10%)	0,11	0,742

(ОШ 2,6; 95% ДИ 1,26–6,13; $p=0,003$). Однако при оценке роли отдельных геометрических моделей ЛЖ в развитии аритмии обнаружено, что существенный вклад в повышение риска рецидивирования ФП вносит только концентрическая гипертрофия ЛЖ (ОШ 6,46; 95% ДИ 4,16–9,7; $p=0,02$), в то время как другие типы ремоделирования не оказывают на него существенного влияния. Таким обра-

Эхокардиографические предикторы развития рецидивов ФП (однофакторный регрессионный анализ)

Фактор	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Диаметр ЛП ≥ 42 мм	6,3	2,12–8,34	0,001
Ремоделирование ЛЖ без учета его типа	2,7	1,26–6,13	0,003
Гипертрофия ЛЖ без учета ее типа	2,6	1,89–9,48	0,005
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	6,46	4,16–9,7	0,02
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	2,4	0,96–3,16	0,37
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	1,06	0,82–1,24	0,742
Митральная регургитация 2-й степени	3,42	1,34–4,86	0,029
Диастолическая дисфункция ЛЖ	3,85	2,56–5,04	0,017

зом, наличие концентрической гипертрофии ЛЖ достоверно повышает риск развития рецидивов ФП.

Известно [2], что при ФП в миокарде предсердий хаотично циркулирует несколько так называемых волн microentry. Необходимым условием для их появления и сохранения является структурная и электрофизиологическая неомогенность миокарда. Очевидно, гипертрофия миокарда ЛЖ, особенно концентрическая, является одним из основных патогенетических факторов развития его диастолической дисфункции и последующей дилатации ЛП [2]. В свою очередь, увеличение размеров, растяжение миокарда ЛП и, как следствие, изменение структуры и конфигурации его волокон создают предпосылки для нарушения электрофизиологических процессов в кардиомиоцитах (КМЦ) – укорочения эффективного рефрактерного периода и замедления проводимости, что способствует рецидивированию ФП.

Кроме того, перегрузка КМЦ кальцием при их гипертрофии вызывает нарушение продолжительности потенциала действия и увеличение дисперсии рефрактерности, что создает условия для возникновения предсердных аритмий [11].

Как показал анализ, диастолическая дисфункция ЛЖ, чаще наблюдаемая нами среди больных с рецидивами ФП, и митральная регургитация более высокой степени также играют важную роль в поддержании ФП. Они способствуют росту конечно-диастолического давления в ЛЖ, гемодинамической перегрузке ЛП и его дальнейшей дилатации. Более того, нарушения релаксации ЛЖ приводят к ухудшению перфузии миокарда, следствием чего может быть нарушение функции ионных каналов мембран КМЦ, возникновение эктопической активности предсердий и рецидивирование ФП.

Учитывая, что больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести и давности ишемической

болезни сердца и АГ, а также аритмическому анамнезу, остаются неясными причины подобных морфологических и гемодинамических изменений сердца у пациентов с рецидивами ФП. Можно предположить, что патогенетическими механизмами этого выступают более высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, провоспалительных цитокинов, оксидантного стресса у пациентов 1-й группы. Указанные факторы могут способствовать структурному ремоделированию предсердий, развитию профибрилляторных изменений в кардиомиоцитах и возникновению условий для рецидива и сохранения аритмии [2]. Однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Выводы

1. У пациентов с пароксизмальной формой ФП ремоделирование ЛЖ (ОШ 2,7; ДИ 1,26–6,13), особенно его концентрическая гипертрофия (ОШ 6,46; ДИ 4,16–9,7), является достоверным фактором риска рецидивов аритмии в ближайшие 6 мес.

2. Другими эхокардиографическими ($p < 0,05$) предикторами развития рецидивов ФП является расширение ЛП ≥ 42 мм (ОШ 6,3; ДИ 2,12–8,34), наличие митральной регургитации 2-й степени (ОШ 3,42; ДИ 1,34–4,86) и диастолической дисфункции ЛЖ по типу недостаточной релаксации (ОШ 3,85; ДИ 2,56–5,04).

Список литературы

1. Ватутін М.Т., Калінкіна Н.В., Шевельок А.М. Предиктори виникнення та рецидивування фібриляції передсердь // Університетська клініка. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 52–57.
2. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33:2719–2747.
3. ACC/AHA/ASE 2005 Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Amer. Soc. Echocardiography. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
4. Arriagada G., Berruezo A., Mont L. et al. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation // Europace. – 2008. – Vol. 10. – P. 9–14.
5. Badran H.M., Eid M.A., Michael A. Doppler-derived indexes and B-type natriuretic peptide in prediction of paroxysmal atrial fibrillation in essential hypertension: a prospective study // Echocardiography. – 2007. – Vol. 24. – P. 911–922.
6. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450–458.
8. Grubitzscha H., Grabowa C., Orawab H. et al. Factors predicting the time until atrial fibrillation recurrence after concomitant left atrial ablation // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 34. – P. 67–72.
9. Osranek M., Fatema K., Qaddoura F. et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 779–786.
10. Rakovsky H., Appleton C., Chan K. et al. Canadian consensus recommendation for the measurement and reporting of diastolic dysfunction in echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1996. – Vol. 9. – P. 736–760.
11. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 218–223.
12. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 711–716.

Ремоделювання лівого шлуночка як чинник ризику рецидивів фібриляції передсердь

А.М. Шевельок

РЕЗЮМЕ. Мета роботи – оцінити роль ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) як чинника ризику рецидивів фібриляції передсердь (ФП).

Матеріали і методи. У дослідження включено 116 пацієнтів (80 чоловіків і 36 жінок, середній вік $59,7 \pm 2,5$ року) із вперше діагностованою пароксизмальною формою ФП (тривалість пароксизму ≤ 48 год), помірною артеріальною гіпертензією (АГ) та стабільною ішемічною хворобою серця. Після відновлення синусового ритму всім пацієнтам виконували трансторакальну ехокардіографію (ехоКГ) з визначенням наявності ремоделювання і геометричної моделі ЛШ. У подальшому пацієнтів спостерігали протягом 6 міс, при цьому оцінювали наявність рецидивів ФП. З дослідження з різних причин було виключено або вибуло 4 пацієнта.

Результати. За період спостереження у 70 (62,5%) пацієнтів (1-ша група) виникли рецидиви ФП, у решти 42 (37,5%) (2-га група) зберігався синусовий ритм. Значущих відмінностей в клінічній

характеристиці пацієнтів між групами не було. У хворих 1-ї групи в порівнянні з 2-ю достовірно ($p < 0,05$) більше були товщина задньої стінки ЛШ ($1,18 \pm 0,08$ проти $0,96 \pm 0,19$ см), відносна товщина стінок ЛШ ($0,44 \pm 0,02$ проти $0,36 \pm 0,03$) та індекс маси міокарда ЛШ ($129,8 \pm 16,3$ проти $109,8 \pm 20,4$ г/м²). Ремодельовання ЛШ (відношення шансів – ВШ 2,7; довірний інтервал – ДІ 1,26–6,13), зокрема його концентрична гіпертрофія (ВШ 6,46; ДІ 4,16–9,7), було достовірним чинником ризику рецидивів аритмії в найближчі 6 міс. Іншими ехокардіографічними ($p < 0,05$) предикторами розвитку рецидивів ФП стали розширення лівого передсердя ≥ 42 мм (ВШ 6,3; ДІ 2,12–8,34), наявність мітральної регургітації 2-го ступеня (ВШ 3,42; ДІ 1,34–4,86) і діастолічної дисфункції за типом недостатньої релаксації (ВШ 3,85; ДІ 2,56–5,04).

Висновок. Ремодельовання ЛШ, особливо його концентрична гіпертрофія, є достовірним предиктором розвитку рецидивів ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, рецидиви, предиктори, ремодельовання лівого шлуночка, концентрична гіпертрофія.

Left ventricle remodeling as a risk factor of atrial fibrillation recurrence

A.M. Shevelyok

SUMMARY. This was aimed to evaluate the role of left ventricle (LV) remodeling as a risk factor for recurrence of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 116 patients (80 men and 36 women, mean age 59.7 ± 2.5 years) with newly diagnosed paroxysmal AF (paroxysmal duration ≤ 48 years), moderate hypertension (AH) and stable coronary heart disease (CHD). Transthoracic echocardiography (EchoCG) with detection of remodeling and geometric model of the LV was performed after sinus rhythm restoration. Subsequently, the patients were followed during 6 months; the presence of recurrent AF was evaluated. During this period 4 patients were excluded or dropped out due to various reasons.

Results. During the follow-up period 70 (62.5%) patients (Group 1) had AF recurrence, the rest 42 (37.5%) (Group 2) patients remained with sinus rhythm. No significant differences in clinical characteristics of the patients between the groups were found. LV posterior wall thickness (1.18 ± 0.08 vs 0.96 ± 0.19 cm), relative LV wall thickness (0.44 ± 0.02 vs 0.36 ± 0.03) and the LV mass index (129.8 ± 16.3 vs 109.8 ± 20.4 g/m²) were significantly ($p < 0.05$) higher in patients of Group 1 compared with patients in Group 2. LV remodeling (odds ratio – OR 2.7, confidence interval – CI 1.26–6.13), in particular its concentric hypertrophy (OR 6.46; CI 4.16–9.7) were significant risk factors for AF recurrence in the next 6 months. Other echocardiographic ($p < 0.05$) predictors of AF recurrence were the extension of LA ≥ 42 mm (OR 6.3; CI 2.12–8.34), the presence of mitral regurgitation grade 2 (OR 3.42; CI 1.34–4.86) and diastolic dysfunction of insufficient relaxation type (OR 3.85; CI 2.56–5.04).

Conclusion. LV remodeling, especially its concentric hypertrophy, is the significant predictor of AF recurrence.

Key words: atrial fibrillation, recurrence, predictors, left ventricular remodeling, concentric hypertrophy.

Адрес для переписки:

Анна Николаевна Шевелёк

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 616.517:616.5]-08-055.1

Н.Ю. Резніченко

Комунальна установа «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»

Корекція порушень мікроциркуляції шкіри у чоловіків зрілого віку із псоріазом

АНОТАЦІЯ

Наведено результати дослідження, метою якого було визначення особливостей мікроциркуляції нігтьового ложа у 33 чоловіків віком 45–64 роки із псоріазом і у 62 здорових чоловіків віком 25–64 роки, а також пошук шляхів корекції виявлених порушень. Усім пацієнтам проводили біомікроскопічне дослідження нігтьового ложа, за даними якого було визначено особливості мікроциркуляції шкіри у чоловіків різних вікових груп та зміни мікроциркуляції за наявності у них псоріазу. Доведено ефективність використання ноотропного препарату в комплексній терапії чоловіків віком 45–64 роки із псоріазом.

Ключові слова:

мікроциркуляція шкіри, чоловіки, псоріаз, ноотропний препарат.

У чоловіків зі збільшенням віку відбуваються чисельні зміни функціонування різних органів і систем, що може негативно відобразитись на стані їхнього здоров'я та якості життя [8, 10, 11, 20]. Враховуючи подовження тривалості життя та активної трудової діяльності, актуальність цієї проблеми зростає [9, 12]. Відомо, що у чоловіків зрілого та літнього віку відзначається висока частота захворювань шкіри [1, 18]. Вірогідно, що однією з причин частих патологічних порушень у шкірному покриві є зміни метаболізму та кровообігу [2, 5–7, 17].

Одним з найпоширеніших хронічних дерматологічних захворювань, в патогенезі яких значну роль відіграють порушення численних ланок метаболічних і регуляторно-трофічних процесів організму, в тому числі й кровообігу, є псоріаз [13–15, 21]. Актуальність проблеми псоріазу пояснюється його широкою поширеністю, відсутністю чітких уявлень про механізми розвитку захворювання та збільшення числа хворих з тяжкими і торпідними формами, які можуть призводити до їхньої інвалідизації [4, 16, 19, 22]. При цьому в літературі відсутні дані щодо стану мікроциркуляції у хворих на псоріаз і у здорових чоловіків різного віку. Вищенаведене спонукало нас до вивчення стану мікроциркуляції шкіри, а саме нігтьового ложа, у хворих на псоріаз і у здорових чоловіків різного віку, а також до пошуку шляхів корекції виявлених порушень.

Мета роботи – визначення особливостей мікроциркуляції нігтьового ложа у хворих на псоріаз і у здорових чоловіків різного віку та пошук шляхів корекції виявлених порушень.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим наглядом перебували 62 здорових чоловіків віком від 25 до 64 років без ознак дерматологічних захворювань, які працювали на одному з промислових підприємств. Пацієнтів розділили на групи залежно від віку: 16 чоловіків були віком 25–34 роки, 15 – віком 35–44 роки, 16 – віком 45–54 роки, 15 – віком 55–64 роки. Крім того, до та через 3 міс від початку лікування загострення псоріазу обстежено 33 чоловіки віком 45–64 роки. Окрім загальноклінічних аналізів, визначали кількість функціонуючих капілярів (на 1 мм²) і наявність порушень мікроциркуляції за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа IV пальця кисті. При цьому стан судин нігтьового ложа характеризує, з одного боку, шкірний кровоплин, а з іншого – периферичне мікроциркуляторне русло [3, 23, 24].

Хворих на псоріаз розділили на дві групи залежно від схеми лікування. У першій групі (17 осіб) проводили стандартну терапію, в другій (16 осіб) – додатково призначали ноотропний препарат. Вибір ноотропного препарату пояснюється наявністю у чоловіків віком 44 роки порушень мікроциркуляції, особливо виражених за наявності псоріазу.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами біомікроскопічних досліджень встановлено, що зі збільшенням віку у чоловіків зменшується кількість функціонуючих капілярів і підвищується частота порушень мікроциркуляції (рис. 1). Причому зростає частота як судинних, так і внутріш-

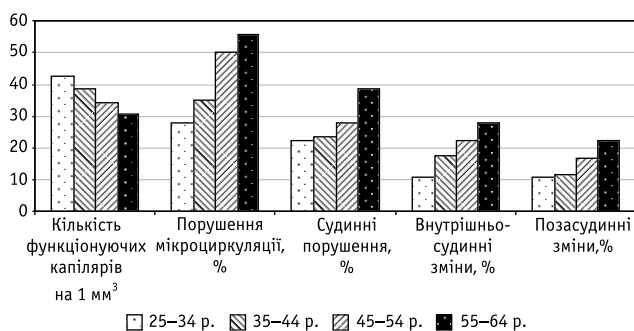


Рис. 1. Біомікроскопічні зміни у чоловіків різного віку

ньосудинних та позасудинних змін, що свідчить про погіршення мікроциркуляції шкіри у чоловіків працездатного віку. Вірогідно, цим фактом пояснюється наявність частих захворювань шкіри у чоловіків зрілого та літнього віку.

Порівняння основних показників біомікроскопії у здорових і хворих на псоріаз чоловіків віком 45–64 роки свідчить про зменшення кількості функціонуючих капілярів і збільшення відсотка порушень мікроциркуляції шкіри (судинних, внутрішньосудинних і позасудинних) за наявності псоріазу (рис. 2).

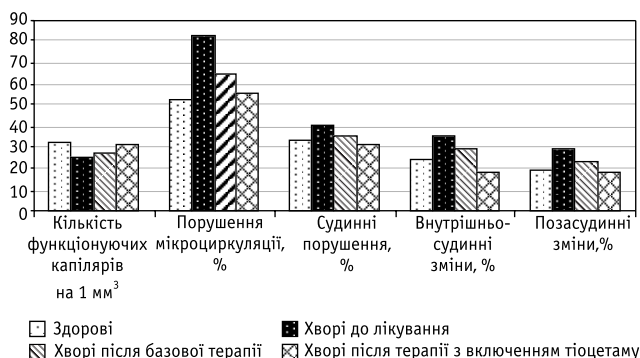


Рис. 2. Зміни мікроциркуляції у чоловіків із псоріазом протягом лікування

Завдяки проведенню стандартної базової терапії у хворих на псоріаз відзначено покращання стану мікроциркуляції шкіри, проте не виявлено його відновлення до рівня у здорових осіб (див. рис. 2). У хворих на псоріаз, яким додатково призначали ноотропний препарат, відзначено кращі показники за кількістю функціонуючих капілярів і відсотком порушень мікроциркуляції шкіри нігтьового ложа порівняно з таким в осіб, яким проводили лише стандартну терапію.

Наявність у чоловіків старше 44 років мікроциркуляторних змін шкіри, що можуть призвести до виникнення та загострення дерматологічної патології, обумовлює необхідність проведення у них профілактичних заходів з метою покращання обміну речовин і запобігання розвитку захворювань шкіри.

У подальших дослідженнях доцільно розглянути також питання призначення чоловікам починаючи із 45-річного віку ангіопротекторної терапії в комплексному лікуванні дерматологічних захворювань.

Висновки

1. Зі збільшенням віку у чоловіків зменшується кількість функціонуючих капілярів у шкірі та підвищується частота судинних, позасудинних і внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції, що в подальшому може призводити до виникнення та прогресування дерматологічної патології.

2. У чоловіків віком 45–64 роки із псоріазом порівняно зі здоровими особами зменшена кількість функціонуючих капілярів і збільшений відсоток порушень мікроциркуляції шкіри.

3. Використання ноотропного препарату в комплексному лікуванні цих хворих дозволяє значно покращити стан мікроциркуляції шкіри, що проявляється збільшенням кількості функціонуючих капілярів і зменшенням відсотка порушень мікроциркуляції за даними біомікроскопічного дослідження нігтьового ложа.

У подальших дослідженнях доцільно вивчити питання проведення у чоловіків починаючи із 45-річного віку ангіопротекторної терапії в комплексному лікуванні дерматологічних захворювань.

Список літератури

1. Безруков В.В. Захворюваність населення старше працездатного віку в Україні / В.В. Безруков, Н.В. Вержиковська, Т.П. Єхнева // Журнал Академії медичних наук України. – 1998. – № 4 (2). – С. 268–277.
2. Верещака В.В. Етіологія та патогенез старечої в'ялості шкіри лица і механізми формування його структурних змін у сучасної людини європеїдного типу / В.В. Верещака. – К.: Наук. думка, 2008. – 481 с.
3. Возіанова С.В. Патологічні механізми змін мікроциркуляторного русла при передчасній інволюції шкіри / С.В. Возіанова, В.В. Верещака // Український медичний часопис. – 2004. – № 3 (41). – С. 108–111.
4. Дюдю А.Д. Эффективность применения растительного комбинированного препарата Лив. 52 и Серезиса в комплексном лечении больных псоріазом / А.Д. Дюдю, Н.Н. Полион, Н.Н. Колева, Али Лоай, Г.И. Макурина // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2012. – № 1–4. – С. 291–296.
5. Евдошенко К.И. Некоторые показатели микроциркуляторного русла, выявленные методом капилляроскопии ногтевого ложа у работниц швейного производства / К.И. Евдошенко // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии «Актуальные проблемы современной медицины». – 2008. – Т. 8. – Вып. 4 (24). – Часть 1. – С. 105–107.
6. Имаева Н.А. Особенности нарушения микроциркуляции при различных типах старения кожи / Н.А. Имаева, Н.Н. Потеев, С.Б. Ткаченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 3. – С. 107–110.
7. Коган Б.Г. Диагностика і терапія розацеа, демодикозу і дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2006. – 44 с.

8. Коркушко О.В. Вікові особливості функціонального стану ендотелію мікросудин / О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–12.
9. Коркушко О.В. Использование Кардоната в комплексном лечении пациентов пожилого возраста со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук // Український медичний часопис. – 2006. – № 5 (55). – С. 3–14.
10. Коркушко О.В. Особенности изменений интрагастриального рН и продукции гастрина в ответ на стандартный завтрак у практически здоровых людей разного возраста / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, С.С. Наскалова, Ю.В. Гавалко // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 3–14.
11. Коркушко О.В. Патолофізіологічні аспекти порушення функціонального стану нирок при гіпертонічній хворобі – роль дисфункції судинного ендотелію / О.В. Коркушко, В.А. Візир, Р.Л. Кулінич, І.Б. Приходько // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 39–44.
12. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процесс старения / О.К. Кульчицкий // Лікування та діагностика. – 2002. – № 4. – С. 6–9.
13. Кутасевич Я.Ф. Сучасні можливості зовнішньої терапії хворих на псоріаз / Я.Ф. Кутасевич, І.О. Олійник, І.О. Маштакова, В.В. Савенкова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 28–32.
14. Ніколаєва З.А. Мікроциркуляція в судинах шкіри хворих на псоріаз / З.А. Ніколаєва, В.І. Степаненко // Зб. наукових праць «Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я». – Х., 2004. – № 4. – С. 58–61.
15. Опанасенко З.А. Особенности микроциркуляции и изменения сосудов в очагах кожных высыпаний при псориазической болезни (обзор литературы, обоснование необходимости дальнейших исследований) / З.А. Опанасенко, В.И. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 2. – С. 22–24.
16. Проценко Т.В. Устекинумаб (стелара): новые возможности иммунобиологической терапии псориаза / Т.В. Проценко // Дерматология та венерология. – 2010. – № 2 (48). – С. 93–96.
17. Степаненко В.І. Комплексна етапна терапія хворих на акне та акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз) / В.І. Степаненко, А.В. Клименко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 50–61.
18. Тихонова И.В. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, П.И. Косякова, Н.К. Чемерис // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2005. – № 91 (10). – С. 112–113.
19. Федотов В.П. Пульс-терапия препаратом Метипред больных псориазическим артритом / В.П. Федотов, А.Д. Дюдюк, В.В. Горбунцов, Д.Г. Башмаков // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2009. – № 1–2 (12). – С. 323–326.
20. Шатило В.Б. Передумови застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою / В.Б. Шатило, І.А. Антоноук-Щеглова, О.В. Бондаренко, М.І. Турта // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 18–25.
21. Bhushan M. Nailfold video capillaroscopy in psoriasis / M. Bhushan, T. Moore, A.L. Herrick // Br. J. Dermatol. – 2000. – № 142. – С. 1171–1176.
22. Hern S. In vivo quantification of the structural abnormalities in psoriatic microvessels before and after pulsed dye laser treatment / S. Hern, A.W. Stanton, R.H. Mellor // Br. J. Dermatol. – 2005. – № 152. – С. 505–511.
23. Michalska-Jakubus M. Nailfold capillaroscopy. Microscopic assessment of microcirculation abnormalities in systemic sclerosis / M. Michalska-Jakubus, G. Chodorowska, D. Krasowska // Post. Dermatol. Alergol. – 2010. – № 27. – С. 106–118.
24. Rosina P. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp / P. Rosina, M.R. Zamperetti, A. Giovannini // Dermatology. – 2007. – № 214. – С. 21–24.

Коррекция нарушений микроциркуляции кожи у мужчин зрелого возраста с псориазом
Н. Ю. Резниченко

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследования, целью которого было определение особенностей микроциркуляции ногтевого ложа у 33 больных в возрасте 45–64 года с псориазом и у 62 здоровых мужчин в возрасте 25–64 года, а также поиск путей коррекции выявленных нарушений. Всем пациентам проводили биомикроскопическое исследование ногтевого ложа, в результате которого были определены особенности микроциркуляции кожи у мужчин разных возрастных групп и изменения микроциркуляции при наличии у них псориаза. Доказана эффективность применения ноотропного препарата в комплексном лечении мужчин в возрасте 45–64 года с псориазом.

Ключевые слова: микроциркуляция кожи, мужчины, псориаз, ноотропный препарат.

The correction of violations of microcirculation in male patients of mature age with psoriasis

N.Yu. Reznichenko

SUMMARY. This article presents the results of study, the purpose of which was (1) to define nail bed microcirculation in male patients with psoriasis and healthy men of different age and (2) search of the ways of correction of the disclosed disorders. 62 healthy men aged 25–64 years and 33 male patients aged 45–64 years with psoriasis were enrolled in this study. Biomicroscopy of the nail bed was performed in all patients. The peculiarities of microcirculation of skin in men of different age groups and their changes in cases of psoriasis were established. The use of nootropic preparation in complex treatment of male patients aged 45–64 years with psoriasis was suggested and its effectiveness was proved.

Key words: skin microcirculation, men, psoriasis, nootropic preparation.

Адреса для листування:

Наталія Юріївна Резніченко

КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»
69063, Запоріжжя, вул. Кірова, 67

НОВИНИ

Статины снижают риск развития болезни Паркинсона: новые данные

Получены новые данные о том, что использование статинов снижает риск развития болезни Паркинсона.

Исследователи обнаружили снижение риска развития болезни Паркинсона у пациентов, продолжающих принимать липофильные статины, по сравнению с теми, кто закончил прием препаратов в связи с достижением целевого уровня холестерина.

С 2001 по 2008 г. 43 810 пациентов без болезни Паркинсона, принимающих статины, вошли в исследование. Исходя из того, что липофильные статины проникают через гематоэнцефалический барьер, исследователи проанализировали различия в возникновении болезни Паркинсона у принимающих липофильные и гидрофильные статины. Установлено, что частота развития болезни Паркинсона составила 1,68 и 3,52 на 1 млн человеко-дней соответственно. Продолжение приема липофильных статинов было ассоциировано со снижением риска по сравнению с их отменой. Связи между приемом гидрофильных статинов и возникновением болезни Паркинсона не выявлено.

Среди липофильных статинов значительный эффект проявили сим-

вастатин и аторвастатин, эффект которых был сильнее у женщин и наблюдался во всех возрастных группах.

Neurology

Непереносимость статинов: не все так плохо

Согласно данным, полученным в одном из клинических центров США, большинство пациентов, которые прекратили прием статинов из-за их побочных эффектов, могут успешно возобновить прием препаратов, снижающих уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Опыт клиники Кливленда показывает, что примерно три четверти пациентов с предшествующей непереносимостью статинов смогли при возобновлении лечения нормально переносить прием препаратов, причем большинство из них начали принимать препараты ежедневно и лишь незначительное количество – в прерывистом режиме. Из 1605 пациентов, направленных в центр в связи с непереносимостью статинотерапии, 72,5% успешно возобновили лечение и продолжили его в течение в среднем 31 мес.

Важной находкой исследования является тот факт, что большинство пациентов, не переносящих прием

статинов, могут успешно возобновлять лечение, а прерывистый прием препаратов может быть выходом для некоторых из них.

Из 1605 пациентов 1014 возобновили ежедневный прием препарата. Среди статинов чаще всего использовали розувастатин. Сначала пациенты принимали препарат один раз в неделю, затем постепенно повышали дозу до двух-трех раз в неделю, после чего переходили на ежедневный прием препарата.

Принимали препарат согласно стратегии прерывистого дозирования 149 пациентов, что означало прием статина не ежедневно. Примечательный факт: прерывистая стратегия лечения привела к снижению уровня ЛПНП на 27,7%, в то время как ежедневный прием препарата приводил к снижению ЛПНП на 21,3%.

В общей сложности, не смогли продолжить статинотерапию 27,5% направленных в центр пациентов. Наиболее частым побочным эффектом у них была миалгия. О слабости/усталости сообщили 15,2% пациентов, у 11,1% отмечено повышения уровня печеночных ферментов, у 11,3% возникли осложнения со стороны пищеварительного тракта, а 15,2% пожаловались на боль в суставах.

Am. Heart J.

УДК 612.13.014.3:612.349.8:612.67

**О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко, В.О. Іщук, С.С. Наскалова,
І.А. Антонюк-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук***Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ*

Вплив інсулінорезистентності на функціональний стан ендотелію у людей середнього та літнього віку

АНОТАЦІЯ

Вивчено вплив інсулінорезистентності (ІР) на функціональний стан ендотелію у 49 пацієнтів середнього (40–59 років) та у 59 – похилого віку (60–79 років), серед яких було виділено групи людей з підтвердженою ІР: 29 та 38 осіб відповідно. Виявлено, що ІР є чинником, що погіршує функцію ендотелію в середньому віці (особливо в осіб з ІР та порушеною толерантністю до глюкози – ПТГ). За наявності ІР як в середньому, так і в літньому віці підвищені рівні цитокінів та високочутливого С-реактивного білка, особливо у пацієнтів із ПТГ. В осіб середнього віку з ІР ендотелій характеризується кращою антиагрегаційною функцією порівняно з такою в людей літнього віку. Значніші зміни функції ендотелію і, зокрема, підвищення жорсткості судин, зниження судинорухової та протизапальної функцій виявлено у пацієнтів середнього віку з ПТГ порівняно з показником у здорових осіб такого самого віку.

Ключові слова:

ендотеліальна функція, інсулінорезистентність, літній вік.

Основною причиною смерті як у розвинутих країнах світу, так і в Україні є хвороби системи кровообігу, які становлять 46% усієї смертності в розвинутих країнах, а в Україні – 58% [8]. Важливими чинниками розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є прояви метаболічного синдрому (МС) – ожиріння, високий артеріальний тиск (АТ), порушення ліпідного обміну, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та передіабетичні стани.

Основним механізмом розвитку порушень, властивих МС, є інсулінорезистентність (ІР), під якою розуміють стан зниженої чутливості периферичних тканин до інсуліну. На сьогодні ІР, гіперінсулінемія, надмірна маса тіла, знижена толерантність до вуглеводів та дисліпідемії віднесені до чинників кардіоваскулярного ризику, які досить часто супроводжують розвиток та клінічний перебіг ССЗ [20].

Однак на сьогодні недостатньо вивченими залишаються питання щодо вікових особливостей впливу ІР на формування порушень функції ендотелію та мікроциркуляції. Зокрема, невідомо, чи посилює ІР вікові зміни цих функцій, чи слід змінювати пріоритети лікувальної тактики у хворих з ІР у різному віці. З огляду на це, актуальним є вивчення вікових особливостей стану мікроциркуляторного русла та ендотелію при ІР.

Відомо, що у фізіологічних умовах ендотелій виявляє протизапальні властивості, що зменшує можливість

утворення тромбів. Дисфункцію ендотелію трактують як порушення його функцій насамперед у бік переважання вазоконстрикторних реакцій та зниження протизапального потенціалу. До прямих маркерів пошкодження ендотелію відносять: вміст в крові ендотеліальних клітин (CD146), кількість стовбурових ендотеліальних клітин-попередників (CD133, CD34), які в сумі складають циркулюючі ендотеліальні клітини (ЦЕК) [12]. Але через методичні труднощі частіше визначають ряд непрямих ознак пошкодження ендотелію, до яких належать: вміст фактора Віллебранда (ФВ), С-реактивного білка (СРБ), асиметричного диметиларгініну, G-катепсину, активність протеїнази і хімази, VE-кадгерину, E-селектину, співвідношення iNOS до eNOS, продуктів лізису тригліцеридів (ТГ) [27]. Також до непрямих ознак апоптозу ендотеліоцитів можна віднести підвищення активності в плазмі крові m-кальпаїнів [29].

Найбільш простим і поширеним тестом для визначення функції ендотелію судин є проба з реактивною гіперемією плечової артерії [4].

Загальноприйнятним маркером дисфункції ендотелію виступає збільшення екскреції альбуміну із сечею – мікроальбумінурія, яка відбувається внаслідок порушень міжклітинних взаємодій у капілярах клубочків нирок, що пов'язано із дисфункцією гломерулярних ендотеліоцитів [6].

Відомо, що у здорових людей з віком знижується функціональна активність ендотелію. Про це свідчить зростання концентрації вазоконстрикторів (зокрема, ендотеліну-1 та тромбосану A_2), зниження рівня вазодилаторів (азоту оксиду – NO) та максимальний приріст швидкості кровотоку у відповідь на реактивну пост-оклюзійну гіперемію у пацієнтів літнього віку порівняно з таким у молодих [1]. Вважається, що помірно виражена дисфункція ендотелію за фізіологічного старіння відображає нормальні зміни ендотеліальних клітин, які мають обмежену тривалість життя і більш схильні до апоптозу. В судинах утворюються ділянки без ендотелію, порушується тісний контакт між ендотеліальними клітинами. За відсутності контактного гальмування клітини починають розмножуватись з метою покриття цієї ділянки. Після регенерації клітини залишаються за своєю природою ендотеліальними, однак їхня функція повністю не відновлюється внаслідок недостатньої активності NO-синтази. В ділянках з неповноцінним ендотелієм виникає дефіцит NO, ендотеліального гіперполяризуючого фактора, що надалі виступає пусковим механізмом розвитку атеросклерозу. За наявності чинників ризику ендотелій може активувати молекули адгезії та фактори хемотаксису, що зумовлює розвиток запалення в стінці артерії [18, 30].

Останніми роками все більше обговорюється роль маркерів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) та СРБ, в розвитку дисфункції ендотелію. Формування ІР пов'язано з хронічним запаленням. Так, при ІР та хронічній гіперінсулінемії підвищується рівень TNF- α , який своєю чергою посилює процеси апоптозу ендотеліальних клітин, що було доведено в експерименті на тваринах [13]. Встановлено, що TNF- α знижує експресію ендотеліальної NO-синтази в культурі ендотеліальних клітин [14]. Результати клінічних досліджень підтвердили, що у разі виникнення гострих запальних станів, наприклад, при введенні ліпополісахариду або після вакцинації порушується ендотеліальна вазодилатація [9]. У пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) або ожирінням підвищується рівень циркулюючих маркерів запалення, особливо СРБ, TNF- α , інтерлейкіну (ІЛ)-6 та молекул клітинної адгезії-1 [25]. За даними Karunakaran Indulekha (2011), у хворих середнього віку з МС порівняно з особами без МС рівні циркулюючих маркерів запалення були вищі: СРБ – на 20%, TNF- α – на 15%, ІЛ-6 – на 50% та VCAM-1 – на 75% [26]. За результатами іншого дослідження визначено, що у пацієнтів середнього віку з МС порівняно з особами без МС рівні TNF- α та ІЛ-6 були втричі вищими [11].

Окрім регуляції запалення в судинній стінці, ендотелій синтезує молекули, які впливають на текучість крові та тромбоутворення. Виділення ендотелієм протромботичних молекул, таких як інгібітор активатора плазміногену (PAI-1), тромбосан, тканинний фактор та ФВ, урівноважується утворенням антитромботичних молекул NO, простагліну, тканинного активатора плазміногену та тромбомодуліну [30]. У фізіологічних умовах ендотелій судин протидіє адгезії та агрегації тромбоцитів, коагуляції крові, а також спазму судин шляхом синтезу активних

речовин: NO, простагліну, антитромбіну III і тромбомодуліну (блокує активні коагулянти). Також ендотелій адсорбує на своїй поверхні антикоагулянти (гепарин, протейні C і S) з плазми крові, чим протидіє адгезії та агрегації тромбоцитів. Проте у разі пошкодження ендотелій трансформується у потужну прокоагулянтну поверхню. Це відбувається за рахунок посиленого синтезу, виділення або залучення багатьох прокоагулянтних речовин: тканинного тромбoplastину (бере участь в синтезі протромбінази, що спричиняє швидке утворення згустку фібрину), ендотелінів (стимулюють усі фази гемостазу та вазоконстрикцію), інгібіторів фібринолізу (антиплазмінів, антиактиваторів та інгібіторів активації плазміногену), фібронектину (сприяє адгезії тромбоцитів, зв'язує гепарин), ФВ (зумовлює прикріплення рецепторів тромбоцитів до колагену та фібронектину судин, стабілізує молекулу фактора VIII і транспортує її до місця активного утворення гемостатичної пробки), тромбоспондину (сильний агрегуючий фактор, що опосередковує адгезію тромбоцитів до субендотелію) [2].

Результати експериментальних та клінічних досліджень підтвердили зв'язок ІР та ЦД з дисфункцією ендотелію, яку було виявлено у хворих з ЦД 2-го типу, ожирінням та МС. При ЦД, окрім порушень судинорозширювальної функції ендотелію, підвищені рівні циркулюючих молекул адгезії, що свідчить про формування прозапального та протромботичного фенотипу ендотелію [15, 28]. Встановлено, що чутливість тканин до інсуліну має прямий зв'язок із збільшенням кровотоку в шкірі при введенні ацетилхоліну [22], а також із ендотеліальною вазодилатацією плечової артерії [22, 23]. Гіперінсулінемія за даними глюкозотолерантного тесту корелює з ендотеліальною дисфункцією в коронарних судинах та судинах передпліччя [10]. Більше того, в осіб, які брали участь у Фремінгемському дослідженні, ендотеліальна дилатація плечової артерії зменшувалась у міру підвищення індексу ІР НОМА [19]. Зменшення ендотеліальної дилатації плечової артерії при ІР розвивається на тлі постійної гіперглікемії, яка активує в ендотеліальних клітинах протейні C, що може спричинити збільшення вироблення судинорозширювальних простагландинів, ендотеліну і ангіотензинперетворювального ферменту. Більш того, гіперглікемія порушує продукцію матриксу ендотеліальними клітинами, що може призвести до збільшення товщини основної мембрани, збільшує синтез ендотеліальними клітинами колагену IV типу та фібронектину з підвищенням активності ферментів, залучених до синтезу колагену, затримує реплікацію і зумовлює зростання загиблих ендотеліальних клітин внаслідок посилення окиснення і гліколізу [31].

Мета нашої роботи – проведення комплексної оцінки вікових особливостей функціональної активності ендотелію у здорових осіб та у пацієнтів з ІР шляхом вивчення показників активності внутрішньосудинного запалення (СРБ, ІЛ-6 та TNF- α), ФВ, кількості ЦЕК, рівня мікроальбумінурії, а також оцінка функціонального стану ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією.

Матеріали і методи дослідження

В результаті попереднього клінічного обстеження відібрано 108 осіб, яких було розділено на групи: 1) практично здорових людей без ожиріння ($IMT < 30 \text{ кг/м}^2$) і порушень вуглеводного обміну та з лабораторно підтвердженою відсутністю ІР (HOMA-IR $\leq 2,77$ ум. од.). Осіб середнього віку (40–59 років) було 20, а похилого (60–79 років) – 21; 2) групи людей з критеріями МС за IDF (2005) та з лабораторно підтвердженою наявністю ІР (HOMA-IR $> 2,77$ ум. од.), в тому числі 29 осіб середнього (40–59 років) та 38 – похилого віку (60–79 років).

Серед осіб з МС та підтвердженою ІР сформовано підгрупи без та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ): осіб середнього віку без ПТГ було 19, а з ПТГ – 10, а серед осіб похилого віку – відповідно 20 і 18.

Під час відбору у здорових осіб на підставі результатів клінічних і інструментальних методів обстеження виключали патологію серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму.

Рівень глюкози в плазмі крові визначали шляхом множення вмісту глюкози в сироватці крові на коефіцієнт 1,1. Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-330», використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica». Референтні концентрації глюкози, виміряні в сироватці крові за цим методом, склали 4,2–6,2 ммоль/л.

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівні загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ТГ у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «BM Autolab PM 4000/3» фірми Boehringer Mannheim. Рівні ЗХС та ТГ досліджували за допомогою ферментативно-колориметричного методу, використовуючи реагенти «BIO SYSTEMS», ХС ЛПВЩ – за методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою із застосуванням реагентів «BIO SYSTEMS». Розрахунок показників ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ проводили за прийнятими математичними формулами. Визначення рівня глюкози та показників ліпідного обміну виконано в лабораторії клініки ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

Антропометричні вимірювання включали визначення маси тіла (в кг), росту (в см), IMT (в кг/м^2) та обводу талії (ОТ, в см). Масу тіла осіб у легкому одязі без взуття вимірювали на медичних вагах «РП-150МГ» з точністю до 0,1 кг. Зріст визначали з точністю до 0,5 см. IMT вираховували як відношення маси тіла (в кг) до росту (в м^2). ОТ вимірювали в положенні обстежуваних стоячи без одягу на талії після звичайного видиху – посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки.

АТ визначали ртутним сфігмоманометром «Erkameter 3000» (Німеччина) на плечовій артерії відповідно до рекомендацій ESH у спокої після 5-хвилинного відпочинку. Вимірювання проводили на обох руках тричі з інтервалом більше 1 хв. Визначали середнє арифметичне значен-

ня показників АТ. До уваги брали показники на руці з більш високим АТ.

Для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний глюкозотолерантний тест (ГТТ) за методикою ВООЗ (WHO Consultation, 1999). Відповідно до рекомендацій WHO (1999) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був нижче 6,1 ммоль/л, а через 2 год після навантаження глюкозою – нижче 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще був нижче 7 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах 7,8–11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ [32].

Імуноферментні дослідження проводили в лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» на аналізаторі «Thermo Multiskan ascent» (Фінляндія). Рівень інсуліну в плазмі крові вимірювали з використанням набору «DRG Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) для визначення *in vitro* вмісту інсуліну в крові. Вміст інсуліну натще понад 12,2 мкОД/мл трактували як гіперінсулінемію (ГІ) [7].

Враховуючи рівні глюкози та інсуліну в плазмі крові, обчислювали індекс ІР HOMA за формулою:

$$\text{HOMA} = (\text{глюкоза натще в ммоль/л}) \times (\text{інсулін натще в мкОД/мл}) / 22,5.$$

Якщо індекс HOMA становив більше 2,77 ум. од., то у пацієнта констатували ІР [24].

Визначення кількості ЦЕК проводили за методикою J. Hladovec [21].

Концентрацію ІЛ-6 та $TNF-\alpha$ визначали за допомогою імуноферментного методу в сироватці крові з використанням стандартних наборів компанії Orgenium: «AviBion Human IL-6 ELISA» та «AviBion Human $TNF-\alpha$ ELISA». Рівень чутливості був нижче 7 пг/мл для ІЛ-6 та нижче 15 пг/мл для $TNF-\alpha$.

Концентрацію високочутливого СРБ (hsCRP) в сироватці крові визначали імуноферментним методом, використовуючи набір «DRG CRP, HS» («C-Reactive Protein») (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Референтні значення складали до 5 мг/л.

Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc.», США). Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою О.В. Коркушка та В.Ю. Лішневської [4]. Спочатку вимірювали ОШШК у вихідному стані (ОШШК_{вих}), потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетою, тиск в якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) кровопостачання тканин зростає внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин NO. В цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК_{макс}) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$). Чим

вищими були обидва показники, тим кращим було визначено функціональний стан ендотелію мікросудин.

Для визначення капілярного резерву оцінювали початковий рівень мікроциркуляторного кровотоку. Потім проводили пробу із реактивною гіперемією на передпліччі з перетисканням на 30 с магістральної артерії манжетю тонометра, рівень тиску в якій перевищував систолічний АТ обстежуваного на 6,7 кПа. Після припинення перетискання оцінювали ОШШК_{макс}. Резерв капілярного кровотоку розраховували у відсотках як відношення ОШШК_{макс} до ОШШК_{вих} [3].

Швидкість проведення пульсової хвилі (ШПХ) визначали за методикою М.М. Савицького на апараті «Megacart» (Siemens, Німеччина) [5]. Дані розраховували в 5–10 комплексах і визначали середні величини (в м/с).

Оцінку товщини комплексу інтима-медія проводили на ультразвуковій системі «Toshiba Aplio 400» (Японія).

Враховуючи те, що переважна кількість показників мала розподіл, наближений до нормального, дані було наведено у форматі $M \pm m$. Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» (StatSoft, USA). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію (Ст'юдента). Різницю вважали значущою при $p < 0,05$. Проведено однофакторний дискримінаційний аналіз (ANOVA) та кореляційний аналіз за Пірсоном (результати вважали достовірними при $p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів показав, що у здорових осіб похилого віку без ІР антропометричні дані та показники АТ не відрізняються від таких у здорових людей середнього віку. Виявлено, що з віком у обстежених без ІР зростає концентрація глюкози в плазмі венозної крові через 2 год після ГТТ ($p < 0,05$), хоча значення лишаються в межах референтних значень; також визначається тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівня інсуліну в плазмі венозної крові через 2 год після ГТТ в осіб похилого віку, що є компенсаторним механізмом для збереження нормоглікемії (табл. 1).

При розвитку ІР за збереженої толерантності до глюкози в осіб середнього і похилого віку відзначено збільшення маси тіла, ІМТ, показників ОТ та підвищення АТ. Це свідчить про те, що в осіб середнього віку ІР асоціюється з наявністю як загального, так і абдомінального ожиріння. Односпрямовані зміни спостерігають у людей похилого віку з ІР та збереженою толерантністю до глюкози.

Про зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну також може свідчити відсутність ПІ натще у людей похилого віку з ПТГ, хоча через 2 год після введення глюкози відзначався високий рівень інсуліну, що поєднувався з гіперглікемією у пацієнтів обох вікових груп.

В показниках ліпідного спектра сироватки крові (табл. 2) відзначено відсутність значних відмінностей між здоровими особами середнього і літнього віку. Однак в обох групах виявлено проатерогенні порушення ліпідного профілю: середній рівень ХС ЛПНЩ був у межах, що потребують модифікації способу життя та, за відсутності зниження, прийому ліпідознижувальних

лікарських засобів. Також спостерігали статистично значуще (однак у межах норми) підвищення рівня ТГ у людей літнього віку порівняно з таким в осіб середнього віку. Слід відзначити відсутність статистично значущих відмінностей між групами людей середнього віку без ІР та з ІР, за винятком підвищеного рівня ТГ за наявності ІР. В осіб літнього віку з ІР підвищення рівня ТГ було менш значимим. У той же час у пацієнтів літнього віку з ІР виявлено достовірне підвищення рівня атерогенних ЛПНЩ, чого не було в осіб середнього віку. Формування ПТГ у пацієнтів з ІР не позначилось на показниках ліпідного складу крові в обох вікових групах.

Ступінь ущільнення (втрата еластичності, збільшення жорсткості) артеріальної стінки нерозривно пов'язаний з порушенням функціонування її ендотеліального шару. Тому ШПХ по артеріях та товщина комплексу інтима-медія є опосередкованими маркерами ендотеліальної дисфункції [16, 17].

ШПХ по артеріях м'язового типу як з віком, так і при ІР достовірно не змінилась. А от ШПХ по артеріях еластичного типу зростала з віком в осіб без ІР, а також за наявності ІР у середньому віці. В той же час у пацієнтів середнього віку з ІР та ПТГ виявлено лише тенденцію до зростання ШПХ по артеріях еластичного типу порівняно з показником в осіб відповідного віку з ІР без ПТГ (табл. 3). У пацієнтів похилого віку з ІР та ПТГ не виявлено істотних відмінностей показників жорсткості артерій порівняно з такими в осіб без ПТГ. Аналогічні зміни мала товщина комплексу інтима-медія.

Наявність вікових особливостей впливу ІР на жорсткість судин доводять дані багатфакторного аналізу за ANOVA. Як видно з рис. 1, за підвищення індексу ІР ШПХ збільшується лише у людей середнього віку.

Таким чином, із збільшенням віку у здорових людей судинна стінка ущільнюється, однак істотно не посилю-

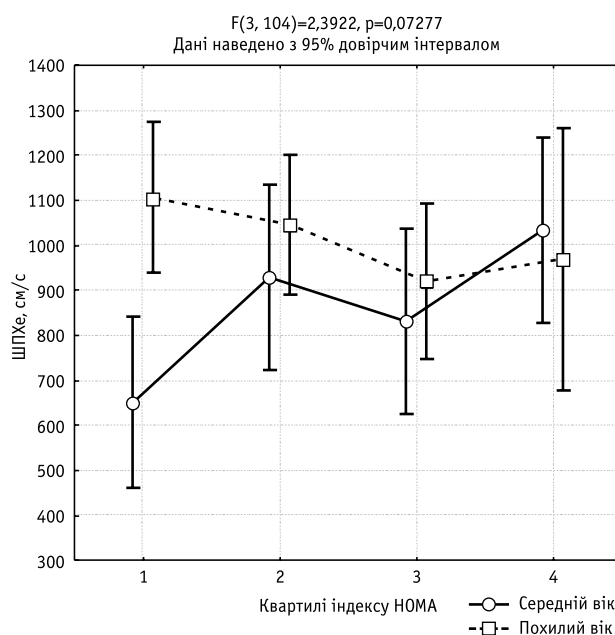


Рис. 1. Вікові особливості впливу на жорсткість судин стану ІР

Таблиця 1

Порівняльна характеристика груп людей різного віку без ІР та з ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
Вік, років	47,8±1,8	48,4±1,5	54,5±1,3 [§]	69,8±1,3*	66,0±1,0	67,4±1,4
Маса тіла, кг	68,3±3,8	99,3±5,0*	97,8±6,1*	69,3±2,3	87,0±3,7 [#]	82,5±3,0 [#]
Ріст, см	170±3	172±2	169±2	165±2	164±2	165±3
ІМТ, кг/м ²	23,6±0,9	33,6±1,3*	34,13±1,7*	25,4±0,7	32,3±1,0 [#]	30,3±1,1 [#]
ОТ, см	78,8±3,3	101,8±3,1*	104,1±3,9*	81,8±2,2	100,0±3,1 [#]	96,8±2,4 [#]
Систолічний АТ, мм рт. ст.	114,5±3,2	138,0±2,5*	140,4±4,5*	120,5±3,2	137,9±3,4 [#]	134,2±3,4 [#]
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	74,1±2,5	89,7±2,0*	89,4±2,2*	74,5±1,9	85,8±2,0 [#]	85,0±2,2 [#]
Концентрація глюкози натще, ммоль/л	5,1±0,2	5,7±0,2*	6,4±0,3 [§]	5,1±0,2	5,5±0,1 [#]	6,3±0,2 ^{#,^}
Концентрація глюкози на 120-й хвилині ГТТ, ммоль/л	5,1±0,2	5,6±0,2*	8,9±0,3 [§]	6,2±0,4*	6,0±0,3	8,9±0,2 ^{#,^}
Концентрація інсуліну натще, мкМО/мл	5,9±0,9	14,2±1,1*	15,0±2,2*	5,9±0,7	12,7±1,0 [#]	10,8±0,9 [#]
Концентрація інсуліну на 120-й хвилині ГТТ, мкМО/мл	16,3±4,2	25,8±3,2*	42,0±7,7 [§]	21,2±6,0	35,2±5,8 [#]	56,1±7,2 ^{#,^}
HbA1c, %	5,72±0,18	6,03±0,18	6,75±0,24 [§]	5,87±0,15	5,90±0,10	6,28±0,19 [#]
Індекс НОМА-ІР, ум. од.	1,1±0,2	3,5±0,3*	4,2±0,7*	1,4±0,2	3,1±0,2 [#]	3,0±0,2 [#]

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p<0,05$); § – порівняно з групою середнього віку з ІР без ПТГ ($p<0,05$); # – порівняно з групою похилого віку без ІР ($p<0,05$); ^ – порівняно з групою похилого віку з ІР без ПТГ ($p<0,05$).

ється за наявності ІР в похилому віці. В середньому віці ІР суттєво збільшує жорсткість судинної стінки.

З показників, що характеризують функціональний стан ендотелію судин, визначали концентрацію ФВ, кількість ЦЕК та показники судинорухової функції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією.

В результаті дослідження виявлено тенденцію до підвищення з віком концентрації ФВ та ЦЕК у здорових людей. За наявності ІР визначено чітко виражену тенденцію до підвищення рівня ФВ у людей середнього віку та концентрації ЦЕК в осіб літнього віку. Якщо на тлі ІР формується ПТГ, рівень ФВ ще більше зростає в осіб середнього віку, тоді як у обстежених літнього віку з ПТГ

рівень ФВ не змінюється (табл. 4). Це підтверджує думку про більш значний негативний вплив ІР на функціональний стан ендотелію у людей середнього віку.

У жодного з обстежених пацієнтів не було виявлено ознак мікроальбумінурії, що свідчить про відсутність у них вираженої дисфункції ендотелію.

Аналіз отриманих результатів показав, що з віком у здорових людей без ІР відзначається тенденція до погіршення функціонального стану ендотелію, на що вказує зменшення у людей похилого віку ОШКІШ на висоті реактивної гіперемії, а також часу відновлення ОШКІШ після 3-хвилинної та 30-секундної оклюзії плечової артерії у порівнянні з показниками в осіб середнього віку (табл. 5).

Таблиця 2

Показники ліпідного складу сироватки крові у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ЗХС, ммоль/л	5,7±0,3	6,0±0,3	6,3±0,4	5,4±0,3	6,4±0,3 [#]	5,9±0,2
ЛПНЩ, ммоль/л	3,9±0,3	3,7±0,3	4,0±0,4	3,4±0,2	4,3±0,3 [#]	3,8±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,1	1,2±0,06	1,4±0,1	1,4±0,05	1,3±0,07	1,3±0,06
ТГ, ммоль/л	1,2±0,1	2,3±0,3*	2,2±0,4*	1,4±0,1*	1,9±0,2 [#]	1,9±0,2 [#]

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p<0,05$); # – порівняно з групою похилого віку без ІР ($p<0,05$).

Таблиця 3

Показники жорсткості артерій у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ШПХе, м/с	6,5±0,3	9,1±0,8*	9,7±1,0*	9,8±1,1*	9,9±0,7*	9,6±0,6*
ШПХм, м/с	7,7±0,5	7,6±0,3	8,7±0,8	8,2±0,4	8,1±0,6	8,4±0,8
Модуль пружності по судинах еластичного типу	0,59±0,05	1,29±0,2*	1,38±0,34*	1,56±0,48*	1,48±0,22	1,33±0,16
Модуль пружності по судинах м'язового типу	0,57±0,09	0,53±0,04	0,89±0,15*	0,62±0,06	0,65±0,09	0,71±0,17
Товщина комплексу інтима-медіа, мм	0,45±0,05	0,77±0,15*	0,80±0,1*	0,88±0,19*	0,98±0,03*	0,94±0,1*

Примітка: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Концентрація ФВ та кількість ЦЕК у пацієнтів середнього та похилого віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
Рівень ФН, У/мл	1,07±0,07	1,15±0,13	1,22±0,04	1,16±0,15	1,14±0,1	1,13±0,08
Кількість ЦЕК в 10 мкл	2,33±1,1	2,88±1,0	2,30±0,3	3,33±0,9	4,64±2,4	4,50±2,3

За результатами проведення проби з реактивною гіперемією як у середньому, так і в похилому віці не виявлено статистично значущих відмінностей показників судинорухової функції ендотелію між групами обстежених без ІР та з наявністю ІР. Однак ІР все ж таки чинить негативний вплив на стан ендотелію, про що свідчить тенденція до зниження приросту ОШКШ на висоті реактивної гіперемії після 3-хвилинної оклюзії плечової артерії.

Слід зазначити, що результати обстеження пацієнтів середнього віку з ІР та ПТГ підтвердили погіршення судинорухової функції ендотелію у порівнянні з показником в осіб без ПТГ. На це вказує тенденція до зниження в осіб з ПТГ часу відновлення ОШКШ та менші значення ОШКШ на висоті реактивної гіперемії після 3-хвилинної та 30-секундної оклюзії плечової артерії. В той же час у підгрупі людей похилого віку з ІР та ПТГ показники судинорухової функції ендотелію не відрізнялись від таких у підгрупі з ІР без ПТГ. Результати проби з визначенням капілярного резерву (рис. 2) показали прогресуюче зниження даного показника при ІР, особливо у разі виявлення ПТГ.

Антиагрегантну активність ендотелію визначали за результатами проби з 5-хвилинною оклюзією плечової артерії. При дослідженні АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів виявлено, що після оклюзії у людей похилого віку з ІР цей показник майже не змінився, зниження становило лише 6,4±13,3% оптичної щільності. В той же час у обстежених середнього віку АДФ-індукована агрегація тромбоцитів після 5-хвилинної оклюзії знизилась

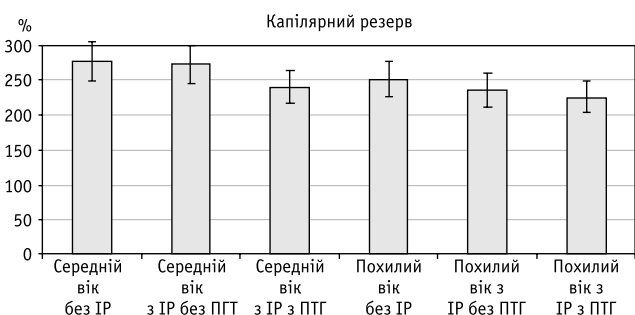


Рис. 2. Капілярний резерв у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

на 20,5±10,7% оптичної щільності ($p < 0,05$). Такі відмінності свідчать про погіршення антиагрегаційних властивостей ендотелію судин у людей похилого віку за наявності у них ІР.

Враховуючи те, що останнім часом все більша роль в розвитку дисфункції ендотелію надається маркерам запалення, зокрема TNF- α та СРБ, в нашій роботі ці показники було визначено у людей різного віку без ІР та за наявності ІР. При порівнянні груп без ІР виявлено незначне зростання з віком рівня СРБ, ІЛ-6 та TNF- α . В осіб як середнього, так і похилого віку з ІР спостерігалось зростання вмісту СРБ. Також відзначено значне підвищення рівня прозапальних цитокінів незалежно від віку за наявності ІР (табл. 6). Ці результати співпадають з даними літератури щодо підвищення рівня прозапальних цитокінів при ІР [26].

Таблиця 5

Показники ОШКШ у людей середнього та похилого віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
ОШКШ в спокої, мл/хв·100 г тканини	1,04±0,08	1,00±0,06	1,00±0,1	1,02±0,08	1,01±0,07	0,96±0,05
ОШКШ _{макс} на висоті реактивної гіперемії (3 хв), мл/хв·100 г тканини	6,58±0,5	6,38±0,5	5,90±0,8	5,97±0,4	5,40±0,5	5,67±0,51
Приріст ОШКШ на висоті реактивної гіперемії, мл/хв·100 г тканини	5,54±0,5	5,14±0,8	4,60±1,29	4,95±0,4	4,38±0,5	4,72±0,5
Час відновлення ОШКШ, с	108,2±7,7	105,6±9,8	102,2±9,7	97,3±9,9	101,4±7,02	102,2±7,9
Максимальна ОШКШ на висоті реактивної гіперемії (30 с), мл/хв·100 г тканини	3,88±0,4	3,62±0,3	3,18±0,4	3,41±0,3	3,03±0,25	3,38±0,4

За наявності ІР та ПТГ в обох вікових групах виявлено тенденцію до підвищення концентрації СРБ з більш чіткою тенденцією в середньому віці. Рівні прозапальних цитокінів не відрізнялись між обстеженими без ПТГ та з ПТГ (див. табл. 6).

Отже, нами підтверджено погіршення судинорухової функції ендотелію з віком у здорових людей без ІР. В свою чергу ІР є чинником, який погіршує судинорухову функцію ендотелію в середньому віці (особливо в осіб з ІР та ПТГ), однак у пацієнтів літнього віку ІР не чинить додаткового негативного впливу на цю функцію ендотелію. У здорових людей середнього і похилого віку без ІР не виявлено підвищення рівня прозапальних маркерів, тоді як за наявності ІР як в середньому, так і в літньому віці рівні цитокінів та високочутливого СРБ підвищені, особливо у пацієнтів з ПТГ, що свідчить про формування прозапального фенотипу.

У людей похилого віку з ІР знижена антиагрегаційна активність ендотелію, на що вказують незначні зміни АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів після оклюзійної проби, тоді як в осіб з ІР середнього віку АДФ-індукована агрегація після оклюзії достовірно зменшилась.

Негативний вплив ІР на функціональний стан ендотелію є значнішим у середньому віці, що підтверджує рівень ФВ. Така особливість пояснюється тим, що у пацієнтів

літнього віку власне вікові зміни функції ендотелію переважають порушення, зумовлені додатковим негативним впливом ІР.

Зроблено висновок, що ІР є чинником, який погіршує функцію ендотелію в середньому віці (особливо при ПТГ), але в літньому віці ІР вже не чинить додаткового негативного впливу на ендотелій. При ІР як в середньому, так і в літньому віці підвищені рівні прозапальних цитокінів та високочутливого СРБ (особливо при ПТГ). У людей середнього віку з ІР ендотелій має кращу антиагрегаційну функцію порівняно з показником у пацієнтів літнього віку. Значніші зміни функції ендотелію і, зокрема, підвищення жорсткості судин, зниження судинорухової та протизапальної функцій виявлено у пацієнтів середнього віку з ПТГ порівняно з показником у здорових осіб такого самого віку.

Список літератури

1. Коркушко О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Пробл. старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35–52.
2. Кузник Б.И. Клеточные и гуморальные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 827 с.

Таблиця 6

Показники судинного запалення у людей різного віку без ІР та за наявності ІР

Показник	Середній вік			Похилий вік		
	Здорові без ІР (n=20)	Хворі з ІР (n=29)		Здорові без ІР (n=21)	Хворі з ІР (n=38)	
		без ПТГ (n=19)	з ПТГ (n=10)		без ПТГ (n=20)	з ПТГ (n=18)
СРБ, мг/мл	1,2±0,4	2,6±0,6*	4,7±1,7*	1,7±0,6	2,9±0,5	3,4±1,2
TNF-α, пг/мл	4,1±1,6	21,1±6,6*	18,7±7,2*	6,6±3,5	14,7±5,9	32,8±17,3*
ІЛ-6, пг/мл	7,7±4,0	28,9±14,8	19,6±5,4*	8,8±4,0	14,9±5,5	20,1±10,4

Примітки: * – порівняно з групою середнього віку без ІР ($p < 0,05$); # – порівняно з групою похилого віку без ІР ($p < 0,05$).

3. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / [Крупаткин А.И., Крупаткина А.И., Сидорова В.В. и др.]; под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидоровой. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
4. Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин у осіб похилого віку / Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; заявник і патентовласник Інститут геронтології АМН України. – № 2001074868; заявл. 11.07.2001; опубл. 15.05.2002, Бюл. № 5.
5. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н.Н. Савицкий. – Л.: Медицина, 1974. – 310 с.
6. Сагинова Е.А. Современные представления о поражении почек при ожирении / Е.А. Сагинова, М.Г. Галлямов, М.М. Северова // Клин. нефрология. – 2010. – № 2. – С. 66–71.
7. Телкова И.Л. Гиперинсулинемия и ее вклад в клиническое течение и исходы инфаркта миокарда. Данные 5-летнего проспективного наблюдения / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков, Р.С. Карпов // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 9. – С. 20–25.
8. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.
9. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans / A.D. Hingorani, J. Cross, R.K. Kharbanda et al. // Circulation. – 2000. – № 102. – С. 994–999.
10. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy / K.N. Lampinen, M. Ronnback, P.H. Groop, R.J. Kaaja // Hypertension. – 2008. – № 52. – P. 394–401.
11. Connection between Telomerase Activity in PBMC and Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome / E. Rentoukas, K. Tsarouhas, I. Kaplanis, E. Korou et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – e35739.
12. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in Hypertension / C.J. Boos, D.A. Lane, M. Karpf et al. // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1540–1547.
13. Endothelial cell apoptosis in brown adipose tissue of rats induced by hyperinsulinaemia: the possible role of TNF- α / M. Markelic K. Velickovic, I. Golic et al. // Eur. J. Histochem. – 2011. – Vol. 55, № 4. – P. 34.
14. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. / P. Tondi, A. Santoliquido, A. Di Giorgio et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 1074–1077.
15. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema, V.W. van Hinsbergh // Cell Tissue Res. – 2009. – № 335. – P. 165–189.
16. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans / C.M. McEniery, S. Wallace, I.S. Mackenzie et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 602–608.
17. Evidence of a weak correlation between peripheral endothelial function measures and carotid intima-media thickness / S. Schaefer, S. Muxel, F. Fasola et al. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 235–243.
18. Fotis L. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model / L. Fotis, G. Agrogiannis, I.S. Vlachos et al. // In Vivo – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 243–250.
19. Hamburg N.M. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: Mechanisms of impaired nitric oxide bioactivity. In: Loscalzo J, editor. Molecular mechanisms of atherosclerosis / N.M. Hamburg, J.A. Vita // London: Taylor & Francis. – 2006. – P. 95–110.
20. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 480–486.
21. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
22. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance / R.T. de Jongh, E.H. Serne, R.G. IJzerman et al. // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 2529–2535.
23. Insulin impairs endothelium-dependent vasodilation independent of insulin sensitivity or lipid profile / U. Campia, G. Sullivan, M.B. Bryant et al. // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – № 286. – P. 76–82.
24. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations / R.C. Turner, R.R. Holman, D.R. Matthews et al. // Metabolism. – 1979. – Vol. 28. – P. 1086–1096.
25. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, D.K. Krämer et al. // Arch. Physiol. Biochem. – 2008. – Vol. 114, № 3. – P. 183–194.
26. Karunakaran Indulekha. High Sensitivity C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105) / Karunakaran Indulekha, Jayagopi Surendar, Viswanathan Mohan // J. Diabetes Sci Technol. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 982–988.
27. Lipolysis products from triglyceride – rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis / L. Eiselein, D.W. Wilson, M.W. Lame, J.C. Rutledge //

- Am. J. Physiol. – Heart Circ Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. 2745–2753.
28. Nacci C. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes / C. Nacci, M. Tarquinio, M. Montagnani // Intern Emerg Med. – 2009. – № 4. – P. 107–116.
 29. Peltier J. Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice / J. Peltier, A. Bellocq, J. Pezer // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 3415–3423.
 30. Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M. et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness / F. Ribeiro, A.J. Alves, M. Teixeira et al. // Rev. Port. Cardiol. – 2009. – Vol. 28, № 10. – P. 1121–1151.
 31. Testamarian B. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C / B. Testamarian, M.L. Brown, R.A. Cohen // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87. – P. 1643–1648.
 32. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 88–136.

Влияние инсулинорезистентности на функциональное состояние эндотелия у людей среднего и пожилого возраста

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко, В.А. Ищук, С.С. Наскалова, И.А. Антониук-Щеглова, В.П. Чижова, Н.С. Наумчук

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние инсулинорезистентности (ИР) на функциональное состояние эндотелия у 49 пациентов среднего (40–59 лет) и у 59 – пожилого возраста (60–79 лет), среди которых были выделены группы людей с подтвержденной ИР: 29 и 38 человек соответственно. Выявлено, что ИР является фактором, ухудшающим функцию эндотелия в среднем возрасте (особенно у лиц с ИР и нарушенной толерантностью к глюкозе – НТГ). При наличии ИР как в среднем, так и в пожилом возрасте отмечено повышение уровня цитокинов и высокочувствительного С-реактивного протеина, особенно при НТГ. У пациентов среднего возраста с ИР эндотелий характеризуется лучшей антиагрегационной функцией в сравнении с показателем у лиц пожилого возраста. Более значительные изменения функции эндотелия и, в частности, повышение жесткости сосудов, снижение сосудодвигательной и противовоспалительной функций, отмечено у пациентов среднего возраста с НТГ в сравнении с показателем у здоровых лиц такого же возраста.

Ключевые слова: эндотелиальная функция, инсулинорезистентность, пожилой возраст.

Effect of insulin resistance on endothelial function in middle-aged and elderly people

O.V. Korkushko, V.B. Shatylo, O.V. Bondarenko, V.O. Ishchuk, S.S. Nascalova, I.A. Antoniuk-Shcheglova, V.P. Chizhova, N.S. Naumchuk

SUMMARY. Effect of insulin resistance (IR) on endothelial function was studied in 49 middle-aged (40–59 years) and 59 elderly (60–79 years) people, among whom we identified the groups with confirmed IR: 29 middle-aged and 38 elderly subjects. We have found that IR is the factor that worsens endothelial function in middle age, especially in individuals with IR and disturbed glucose tolerance (IGT). In the presence of IR, both in the middle and old age there were elevated levels of cytokines and high-sensitivity CRP, especially in the subjects with IGT. In middle-aged versus elderly individuals with IP the endothelium had a better antiplatelet function. More significant changes in endothelial function, in particular, increase of vessel rigidity and decrease of vasomotor and anti-inflammatory functions were observed in the middle-aged people with IGT compared with their healthy counterparts.

Key words: endothelial function, insulin resistance, elderly people.

Адреса для листування:

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.46:612.451

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Адреномедуллин: биологические свойства и участие в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены молекулярно-биохимические, физиологические аспекты адреномедуллина. Проанализированы данные экспериментальных и клинических исследований по изучению динамики адреномедуллина в различных клинических ситуациях, включая развитие постинфарктной сердечной недостаточности, а также эффекты при его введении экспериментальным животным.

Ключевые слова:

адреномедуллин, биологические свойства, физиологические эффекты, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Адреномедуллин (АМ) – мощный, длительно действующий вазоактивный пептид, относящийся к семейству пептидов, связанных с геном кальцитонина (CGRP). Впервые АМ выделен в 1993 г. в мозговом веществе надпочечников как гипотензивный фактор, продуцируемый клетками феохромоцитомы [27]. Выделяют две формы АМ: зрелую активную и промежуточную. В течение биосинтеза АМ из препро-АМ – молекулы предшественника в результате ферментативного гидролиза образуется пептид с 53 аминокислотами, который является неактивной промежуточной формой АМ, и его структурный аналог N-про-АМ (N-концевой 20-членный фрагмент). У людей препро-АМ состоит из 185 аминокислот [2]. Впоследствии неактивный АМ-Gly путем ферментативного амидирования преобразовывается в активную форму зрелого АМ – пептид, состоящий из 52 аминокислотных остатков, которые komponуются в пространственные кольца, связанные дисульфидным мостиком. У людей в крови циркулируют обе молекулярные формы АМ, причем неактивная форма является доминирующей [10]. АМ трудно измерять в плазме, поскольку он быстро выводится из кровообращения. Недавно идентифицирован срединный (midregional) фрагмент про-АМ (MR-проАМ), включающий аминокислоты 45–92 препро-АМ, более стабильный, чем активная молекула АМ, секретруемая в эквиволярных количествах [13].

Установлено, что ген, кодирующий АМ, в большом количестве экспрессируется в надпочечниках, сердце,

легких, почках и жировой ткани [2]. В сердце АМ обнаружен в ткани желудочков и особенно в большом количестве в предсердиях [27]. Продemonстрировано, что АМ образуется в системном сосудистом русле гораздо в большем количестве, чем в отдельных органах. АМ в основном продуцируется эндотелиальными клетками сосудов. Данные иммуноцитохимического анализа и исследования в культуре клеток свидетельствуют о том, что ген АМ экспрессируется и другими типами клеток: гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами, фибробластами, адипоцитами и кардиомиоцитами (КМЦ) [11].

Семейство пептидов CGRP и АМ имеют общие рецепторы – рецепторы кальцитонина и рецепторы подобные рецепторам кальцитонина (calcitonin receptor-like receptor, CRLR) с различной степенью аффинности [25]. На эти рецепторы воздействуют дополнительные белки, таким образом изменяя их специфический ответ и, следовательно, физиологический профиль действия пептидов CGRP. Это так называемые белки, модифицирующие активность рецепторов (receptor activity modifying proteins, RAMPs). Они воздействуют на рецепторы кальцитонина путем модификации их генов, а на рецепторы CRLR – путем влияния на мембранный транспорт. Присутствие, концентрация, и/или время воздействия одного или больше из трех RAMP (RAMP1, 2 и 3) определяют специфический клеточный фенотип рецептора, который, в конечном счете, экспрессируется на

поверхности клетки. Так, коэкспрессия рецепторов CRLR и белка, модифицирующего активность рецепторов 1 типа (RAMP1) составляет функциональный рецептор с CGRP селективностью и классическими фармакологическими характеристиками CGRP рецепторов 1 типа (CGRP₁) [25]. Коэкспрессия рецепторов CRLR с белками, модифицирующими активность рецепторов 2 (RAMP2) или 3 типа (RAMP3), приводит к росту двух подтипов селективных рецепторов АМ – АМ₁ и АМ₂. Установлены фармакологические характеристики и предполагаемые сигнальные механизмы, связанные с каждым из трех признанных подтипов рецепторов CGRP₁, АМ₁ и АМ₂. Профиль экспрессии белков модифицирующих активность рецепторов и их активность изменяются в зависимости от локальной обстановки и подчинены гуморальным влияниям. Эта изящная система учитывает разнообразие рецепторных функций, и, следовательно, модулирует действие продуктов гена кальцитонина согласно окружающим потребностям. Таким образом, и в норме, и при патологии ответ на различные пептиды семейства гена кальцитонина происходит динамично и различными путями.

Рецепторы CRLR широко экспрессируются, особенно в отделах центральной нервной системы, связанных с нейроэндокринным и автономным контролем, в легких, надпочечниках, селезенке, почках и коже [27]. Кроме того, рецепторы CRLR широко представлены в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в сердце, включая КМЦ [28]. Экспрессия RAMP1 выявлена в головном и спинном мозге, желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, жировой ткани, вилочковой железе и селезенке. Кроме того, RAMP1 обнаружен в периваскулярных нервах и гладкомышечной ткани мелких артерий и артериол, а также в КМЦ, предполагая присутствие CGRP₁-рецепторов. RAMP2 в большом количестве экспрессируется в легких, селезенке, жировой ткани и почках [10]. В сердечно-сосудистой системе RAMP2 отмечен в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и капилляров, КМЦ и в меньшей степени в интерстициальной ткани, предполагая наличие АМ₁-рецепторов. Менее обширно представлен RAMP3: высокие уровни найдены в почках и в меньшей степени в легких, селезенке и вилочковой железе; RAMP3 обнаружен в небольшом количестве в миокарде у взрослых, предполагая, что АМ₂-рецепторы определяются реже. Установлено, что белки, модифицирующие активность рецепторов, проявляют различную степень аффинности с рецепторами CRLR с различными типами клеток, в которых они коэкспрессируются: взаимодействие RAMP3 с рецепторами CRLR преобладает в эндотелиальных клетках аорты кроликов над RAMP1 или RAMP2 [2]. В эксперименте продемонстрировано распределение в сердечно-сосудистой системе участков связывания указанных пептидов с их рецепторами. Связывание пептидов CGRP широко представлено в интима и медию мелких сосудов, клапанах сердца, проводящей системе сердца, а также в предсердиях, причем в большей степени, чем в желудочках сердца [12]. Связывание АМ продемонстри-

ровано в сосудистом эндотелии, особенно в микрососудах, а также в миокарде.

Экспериментально установлено, что физиологические эффекты АМ реализуются через участие CGRP₁-рецепторов. При этом С-концевой фрагмент АМ является их антагонистом в клетках сосудов. Показано, что мембранный комплекс CGRP-рецептора и так называемого рецептормодифицирующего белка 2 типа (RAMP2) опосредуют эффекты АМ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Продемонстрировано, что вазодилатация коронарных артерий под влиянием АМ опосредуется через CGRP-рецепторы и исчезает после удаления сосудистого эндотелия [2].

Основными биологическими свойствами АМ являются: 1) вазодилатация, 2) диуретический и натрийуретический эффекты, 3) положительный инотропный эффект, 4) ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, 5) индукция ангиогенеза, 6) ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, 7) подавление образования альдостерона, 8) противовоспалительное действие и 9) антиоксидантная активность. АМ и N-про-АМ вызывают гипотензивный эффект и в равной мере тормозят базальную секрецию адренокортикотропного гормона в культуре клеток гипофиза, однако молекулярные механизмы их действия, по-видимому, различаются. АМ стимулирует продукцию оксида азота эндотелиальными клетками, тогда как N-про-АМ действует как пресинаптический тормозной медиатор адренергической иннервации сосудов. В переднем гипофизе оба пептида в равной мере тормозят релизинг адренокортикотропина. Установлено, что АМ оказывал в 16 раз более мощное вазодилатирующее действие, чем простаглицлин (PGI₂) по влиянию на маточное кровообращение [27]. Т. Kato и соавторы показали, что болюсное введение АМ (1 нмоль) значительно и длительно снижало прессорный ответ на адреналин. Эффект не был изменен метиндолом, который блокирует синтез простаглицлинов. Однако, инфузия L-NMMA блокировала действие АМ на индуцированный норадреналином прессорный ответ, подтверждая участие оксида азота в реализации вазодилатации. Продемонстрировано, что и быстрое, и длительное введение АМ приводит к существенному снижению общего периферического сосудистого сопротивления и снижению артериального давления (АД), наряду с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и ударного объема [1].

Продемонстрировано, что внутривенная инфузия АМ уменьшает системное и легочное АД и вызывает диуретическое и натрийуретическое действие [27], подтверждая, что АМ вовлекается в регуляцию сосудистого тонуса и водно-солевого баланса организма. Отмечено, что внутривенное введение АМ в низкой дозе крысам без патологии или с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопровождалось значительным увеличением диуреза, экскреции натрия без изменения скорости клубочковой фильтрации и других показателей гемодинамики [6]. Введение АМ в высокой дозе приводило к снижению среднего АД и увеличению сердечного выброса в обеих группах крыс. Также показано, что при эксперимен-

тальной ХСН АМ значительно уменьшает давление в правом желудочке. Кроме того, под влиянием АМ не отмечено увеличения содержания цГМФ в моче, что свидетельствует о том, что почечные эффекты АМ не связаны с образованием оксида азота. Вопреки этому, отмечено, что при экспериментальной ХСН внутривенная инфузия АМ увеличивала экскрецию натрия без увеличения выделения мочи или клиренса креатина [19]. Несоответствие между этими исследованиями можно объяснить различиями в почечном перфузионном давлении; однако маловероятно, что циркулирующие уровни АМ участвуют в физиологической регуляции почечной функции. Это обусловлено тем, что пороговые уровни для сердечно-сосудистых эффектов намного ниже, чем требуемые для почечных эффектов [5].

I. Szokodi и соавторы [21] показали, что АМ увеличивает контрактильность миокарда через цАМФ-независимые механизмы, подтверждая, что АМ является эндогенным инотропным пептидом при ХСН. Установлено, что внутривенная инфузия АМ увеличивала контрактильность миокарда ЛЖ и улучшала релаксацию ЛЖ без увеличения потребности миокарда в кислороде у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [17].

Гипоксия и образование цитокинов при ИБС, так же как напряжение сдвига (shear stress) при артериальной гипертензии и ХСН, вызывает секрецию АМ клетками сосудов [1]. Установлено, что плазменный уровень АМ увеличен у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), атеросклеротическим поражением периферических артерий и ХСН [5, 6]. Тканевые уровни АМ и мРНК также значительно увеличиваются в ишемизированном миокарде и при ХСН. Эти результаты подтверждают, что экспрессия АМ увеличивается при ишемии и воспалении, которые связаны с неоваскуляризацией. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что АМ увеличивается через индуцированный гипоксией фактор 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)-зависимый путь [12]. Таким образом, гипоксия/HIF-1 – один из самых мощных регуляторов образования АМ.

Передача сигналов АМ имеет специфическое значение в биологии эндотелиальных клеток, так как этот пептид защищает клетки от апоптоза, стимулирует ангиогенез и влияет на тонус сосудов [5]. Ангиогенез – многошаговый процесс, включающий миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, функциональное развитие недавно образованных сосудов и ремоделирование внеклеточного матрикса [3]. Введение АМ приводит к восстановлению кровотока и формированию капилляров у мышей с оглушенным геном АМ [2]. Эти результаты подтверждают, что эндогенный АМ может играть важную роль в регуляции ангиогенеза при ишемических состояниях. Таким образом, увеличение эндогенного АМ представляет компенсаторный механизм, стимулирующий неоваскуляризацию при гипоксических состояниях.

W. Kim и соавторы [8] продемонстрировали, что ангиогенные свойства АМ в эндотелиальных клетках опосредуются активацией Akt, митоген-активированной

протеинкиназой (MAPK) – внеклеточной сигнал-регулируемой киназой 1/2 (ERK1/2) и киназой фокальной адгезии (p125FAK). При гипоксических состояниях и АМ, и его рецептор CRLR увеличиваются через индуцированный гипоксией фактор-1-зависимый путь [12]. Повышенная экспрессия АМ *in vivo* увеличивает коллатеральный кровоток в ишемизированных тканях частично через активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ранее было показано, что вазодилатирующие эффекты АМ опосредуются цАМФ/протеинкиназой в гладкомышечных клетках (SMCs) и eNOS/NO путем в эндотелиальных клетках. Таким образом, индуцированный АМ ангиогенез и вазодилатация могут синергично улучшать перфузию крови в ишемизированных тканях.

Высокая экспрессия гена АМ и определенных участков связывания для этого пептида установлены в сердце [2]. Показано, что зрелая форма АМ является преобладающей в сердечной ткани (50–70%) [22]. Продемонстрировано, что АМ как аутокринный или паракринный фактор (или оба) вовлекается в развитие гипертрофии миокарда и регуляцию функции сердца. Тканевая концентрация АМ и экспрессия его мРНК увеличиваются у крыс с гипертрофией миокарда и ХСН [27]. Показано, что сердечные фибробласты секретируют АМ в большем количестве, чем КМЦ. Предполагается, что АМ ингибирует синтез коллагена и пролиферацию сердечных фибробластов через цАМФ сигнальный механизм [28]. Эти данные подтверждают, что АМ может участвовать в ремоделировании сердца, посредством ингибирования синтеза коллагена в сердечных фибробластах.

Установлено, что воспаление является важным фактором в развитии и прогрессии гипертрофии миокарда и ХСН. Отмечено увеличение уровней цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-1 β и фактора некроза опухоли (ФНО)- α в сердце при ХСН [20]. Имеются сообщения о взаимодействии между АМ и провоспалительными цитокинами. Показано, что ИЛ-1 β и ФНО- α увеличивают экспрессию гена АМ в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Продемонстрировано, что ИЛ-1 β увеличивает секрецию АМ и уровни мРНК в культуре сердечных фибробластов.

В культуре сердечных фибробластов крыс с введением и без ИЛ-1 β продемонстрировано, что ИЛ-1 β в зависимости от длительности инкубации увеличивал уровни двух молекулярных форм АМ, АМ-m и АМ-Gly ($p < 0,01$). Отмечено, что ИЛ-1 β значительно увеличивал экспрессию гена АМ и компонентов его рецептора (АМ: +46%, CRLR: +460%, RAMP2: +32%, RAMP3: +350%, все $p < 0,01$). Продемонстрировано, что предварительная инкубация с ИЛ-1 β увеличивала внутриклеточный цАМФ-ответ на экзогенное введение АМ в концентрации 10^{-7} М (+26%, $p < 0,05$).

Введение антагониста АМ (oligodeoxynucleotide) значительно снижало уровни АМ-m и АМ-Gly в культуре меди и значительно увеличивало экспрессию мРНК коллагена I и III типа только в фибробластах, инкубированных с ИЛ-1 β , но не в фибробластах контроля. Эти результаты подтверждают патофизиологическую роль

АМ как аутокринного антифибротического фактора, регулирующего синтез коллагена в сердечных фибробластах, стимулированного высокими уровнями цитокинов.

Продemonстрировано, что уровень АМ в плазме крови существенно увеличивается у пациентов с ИМ. Так, отмечено, что у пациентов с ОИМ концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки от начала заболевания значительно увеличивалась ($12,3 \pm 8,8$ против $4,9 \pm 1,0$ пмоль/л, $p < 0,001$) в сравнении со здоровыми людьми [6]. Отмечено повышение содержания АМ в плазме крови при дисфункции ЛЖ. Экспериментально установлено, что стимулирующее влияние на синтез АМ *in vitro* оказывают цитокины, в частности, интерлейкин 1β и ФНО- α , содержание которых при ИМ увеличивается параллельно с повреждением миокарда [4]. Эти результаты предполагают, что и дисфункция ЛЖ, и изменения периферического сосудистого сопротивления участвуют в повышении концентрации АМ в плазме крови у пациентов с ОИМ и что высокие значения последнего обусловлены тяжелой дисфункцией ЛЖ. Установлена связь между увеличенным содержанием АМ в плазме крови и наличием сердечной недостаточности, осложняющей ОИМ [5]. Кроме того, продемонстрирована отрицательная корреляционная связь между плазменным содержанием АМ и ФВ ЛЖ [6]. Это обстоятельство послужило поводом для оценки прогностического значения АМ у пациентов с ОИМ. Установлена связь между плазменной концентрацией АМ на 2–4-е сутки ОИМ и смертностью, однако прогностическое значение содержания АМ в плазме крови было меньшим, чем плазменного уровня N-терминального про-МНУП. Вместе с тем, поскольку при ОИМ пик концентрации АМ в плазме крови отмечается в более ранний период – 1–2-е сутки от начала заболевания, показано прогностическое значение концентрации АМ в плазме крови на 2-е сутки ОИМ [6]. Длительность наблюдения составила 25 мес. При однофакторном регрессионном анализе подтверждено наличие взаимосвязи между ФВ ЛЖ и смертностью пациентов с ОИМ. При дополнительном анализе у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ отмечено, что содержание АМ в плазме крови на 2-е сутки было существенно выше у умерших впоследствии пациентов, чем у выживших. При этом ФВ ЛЖ существенно не отличалась между этими двумя группами. Авторы заключили, что концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки ИМ может дополнять ФВ ЛЖ как прогностический маркер, особенно у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Так, среди пациентов с ОИМ, у которых концентрация АМ в плазме крови выше $10,3$ пмоль/л на 2-е сутки от начала заболевания, отмечена достоверно ($p < 0,01$) более высокая летальность, чем при более низких значениях этого показателя. При многофакторном регрессионном анализе продемонстрировано, что концентрация АМ в плазме крови на 2-е сутки ИМ была независимым предиктором долговременной смертности наряду с такими факторами, как возраст, достижение коронарной реперфузии, пик концентрации КФК, застойные явления в легких, давление заклинивания в капиллярах легочной артерии, сердечный индекс и ФВ ЛЖ.

В другом исследовании Т. Katayama и соавторы [7] идентифицировали наиболее информативный предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ из семи острофазовых кардиоваскулярных пептидов, которые принимают участие в нейрогуморальной активации (мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, ренин, альдостерон, АМ, адреналин и норадреналин) при кратковременном наблюдении. С этой целью у 141 пациента с ОИМ в первые 24 ч от начала заболевания проведено определение содержания в плазме крови указанных кардиоваскулярных пептидов и проанализирована их взаимосвязь с кратковременным клиническим прогнозом, включая летальность. Плазменные уровни всех кардиоваскулярных пептидов были существенно выше у умерших пациентов, чем у выживших. Однако при проведении многофакторного анализа только высокие уровни АМ идентифицированы как независимый предиктор кардиогенного шока (отношение риска: 5,84, при 95% ДИ: от 1,80 до 18,95, $p = 0,003$) и кратковременной летальности (отношение риска: 16,16, при 95% ДИ: от 1,38 до 189,71, $p = 0,03$). Авторы пришли к заключению, что в острой фазе ИМ содержание АМ в плазме крови может применяться для определения прогноза.

Потенциальная роль более стабильного прогормона – MR-про-АМ в прогнозировании смертности и развития ХСН после ОИМ исследована S. Khan и соавторами [1], которые сравнили содержание MR-про-АМ в плазме крови с плазменным уровнем N-терминального про-В-типа натрийуретического пептида NT-про-МНУП. Обследованы 983 больных с ОИМ на 3-и – 5-е сутки от момента появления ангинозной боли. За период последующего наблюдения (в среднем 342 дня) отмечены 101 случай смерти и 49 повторных госпитализаций в связи с ХСН. Отмечено достоверное ($p < 0,0001$) увеличение MR-про-АМ у умерших пациентов или у лиц с развившейся ХСН в сравнении с выжившими. При многомерном анализе продемонстрировано, что и MR-про-АМ (отношение шансов [ОШ] 4,22) и NT-про-МНУП (ОШ 3,20) были существенными независимыми предикторами смерти или ХСН, наряду с такими показателями как возраст, пол, креатинин и ИМ в анамнезе. При проведении регрессионного анализа высокий риск в отношении прогноза больных (смерти или ХСН) установлен при наиболее высоких значениях MR-про-АМ (отношение рисков – ОР 3,63) и NT-про-МНУП (ОР 2,67). Причем данные MR-про-АМ позволяли проводить дополнительную стратификацию риска у пациентов с уровнями NT-про-МНУП выше средних значений ($p < 0,0001$). Авторы заключили, что при ОИМ активируется система АМ, а высокий уровень MR-про-АМ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза в этой когорте пациентов, особенно при высоких уровнях NT-про-МНУП. При этом определение обоих пептидов позволяет более точно проводить стратификацию риска неблагоприятного прогноза при ОИМ, чем при применении только данных NT-про-МНУП.

АМ может оказывать множество благоприятных эффектов в постинфарктный период, когда миокард скомпро-

метирован, благодаря развитию вазодилатации (со снижением АД и давления наполнения сердца) и увеличению контрактильности миокарда, опосредованному повышением уровней цАМФ [28]. АМ может также участвовать в поддержании баланса натрия, ингибировании образования альдостерона, несмотря на увеличенную активность ренина, таким образом оптимизируя наполнение сердца при наличии инфарктированного миокарда ЛЖ [5].

Установлено, что при экспериментальной ХСН экспрессия АМ возрастает и увеличиваются уровни пептида. Продemonстрировано увеличение экспрессии АМ при экспериментальной ишемической сердечной недостаточности [18]. Предполагается, что с прогрессивным ухудшением функциональной способности сердца содержание АМ в плазме крови является лучшим отражением интенсивного образования пептида в сердце. Данные иммуногистохимических исследований продемонстрировали, что иммунореактивность АМ также более выражена в КМЦ при ХСН, чем у здоровых лиц [686], подтверждая, что образование АМ увеличивается при ХСН. Т. Nishikimi и соавторы [15] показали, что иммунореактивность и экспрессия гена АМ в ЛЖ увеличиваются у крыс с экспериментальной ХСН в сравнении со здоровыми животными. С помощью инфузии АМ при ХСН продемонстрировано благоприятное влияние на гемодинамику (вазодилатирующие эффекты, увеличение сердечного выброса), натрийурез и кардиопротекторные эффекты [19].

У пациентов с ХСН продемонстрировано повышение содержания АМ в плазме крови пропорционально степени тяжести ХСН [15]. Показано, что содержание АМ в плазме крови у пациентов с ХСН I ФК (NYHA) не отличалось от здоровых лиц; при ХСН II ФК наблюдалось незначительное, но достоверное увеличение и при ХСН III и IV ФК – значительное повышение изучаемого пептида [15]. Выявлены отрицательная корреляция содержания АМ в плазме крови с ФВ ЛЖ и положительная взаимосвязь с конечно-диастолическим давлением ЛЖ. Продemonстрировано наличие положительной корреляции между плазменными уровнями АМ с предсердным и мозговым натрийуретическими пептидами (ПНУП и МНУП) и норадреналином. После лечения пациентов с ХСН плазменные уровни ПНУП и МНУП быстро снижались, тогда как содержание АМ в плазме крови уменьшалось более медленно [15]. Таким образом, установлено, что плазменные уровни АМ возрастают пропорционально тяжести ХСН и что их увеличение может быть связано с увеличением объема плазмы и/или активации симпатической нервной системы. Кроме того, установлена сильная корреляционная связь между плазменным уровнем АМ и давлением заклинивания в капиллярах легочной артерии.

Показано, что у пациентов с тяжелой ХСН плазменные уровни АМ в коронарном синусе были выше, чем в аорте [5]. Следует подчеркнуть, что образование АМ регулируется на уровне экспрессии гена и сам АМ высвобождается сложным путем и не накапливается в секреторных гранулах.

Анализ влияния различных нейрогуморальных факторов и цитокинов на образование АМ и его секрецию в культуре миоцитов и фибробластов [14] показал, что ангиотензин II, эндотелин-1 и норадреналин не увеличивают секрецию АМ в различных типах клеток. Напротив, ИЛ-1 β и ФНО- α заметно увеличивают секрецию АМ и экспрессию гена АМ в этих клетках. Таким образом, увеличенные уровни цитокинов в большей степени, чем нейрогуморальные факторы, могут быть связаны с увеличением уровней АМ при ХСН. Кроме того, Т. Tsuruda и соавторы показали, что механическое растяжение также увеличивает секрецию АМ в культуре миоцитов крыс [3]. В эксперименте *in vivo* перевязка аорты вызывала гипертрофию ЛЖ и увеличение уровней АМ в сердце [23]. Эти результаты подтверждают, что механическое напряжение также может быть важным стимулом образования АМ в сердце.

Экспериментально установлено, что АМ уменьшает секрецию альдостерона, способствующего развитию миокардиального фиброза [24]. Показано, что у гетерозиготных мышей, лишенных гена АМ, эндогенный АМ противодействует ангиотензину II, увеличивающему оксидантный стресс [26]. Продemonстрировано, что длительная инфузия АМ гипертоническим крысам приводила к снижению активности ренина плазмы с последующим уменьшением содержания альдостерона в плазме крови [1]. Предполагается, что длительная инфузия АМ замедляет ремоделирование сердца посредством ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, эндогенное происхождение и многофункциональный характер АМ предполагает, что эта молекула участвует в патогенезе ХСН, в том числе после ИМ. АМ может быть не только важным биохимическим маркером оценки тяжести ХСН, но и прогностическим показателем. Данные экспериментальных и предварительных клинических исследований свидетельствуют о том, что АМ – новая и многообещающая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако для окончательных выводов необходимы масштабные клинические исследования.

Список литературы

1. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study / O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 125-33.
2. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges / D.L. Hay, C.S. Walker, D.R. Poyner // Endocr Relat Cancer. – 2011. – Vol. 18 (1). – P. C1–14.
3. Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9 / T. Hikosaka, T. Tsuruda, S. Nagata et al. // Peptides. – 2011. – Vol. 32 (9). – P. 1825-31.
4. Assessment of myocardial injury by serum tumour necrosis factor alpha measurements in acute myocardial

- infarction / M.M. Hirschl, M. Gwechenberger, T. Binder et al. // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1852–1859.
5. Jougasaki M. Atherosclerosis and adrenomedullin / M. Jougasaki // *Nihon Rinsho*. 2004 Sep; 62 Suppl 9:280-3.
6. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction / Y. Kataoka, S. Miyazaki, S. Yasuda et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 413-9.
7. Evaluation of neurohumoral activation (adrenomedullin, BNP, catecholamines, etc.) in patients with acute myocardial infarction / T. Katayama, H. Nakashima, S. Furudono et al. // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1015–1022.
8. Angiogenic role of adrenomedullin through activation of Akt, mitogen-activated protein kinase, and focal adhesion kinase in endothelial cells / W. Kim, S.O. Moon, M.J. Sung et al. // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1937–1939.
9. Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure / K. Kobayashi, K. Kitamura, T. Etoh et al. // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 994–998.
10. Role of adrenomedullin in the growth and differentiation of stem and progenitor cells / I.M. Larrayoz, L. Ochoa-Callejero, J. García-Sanmartín et al. // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 297. – P. 175–234.
11. Lu W.W. Cardiovascular effects and pathophysiological significance of adrenomedullin family peptides / W.W. Lu, Y.F. Qi // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* – 2013. – Vol. 44 (3). – P. 177-82.
12. Adrenomedullin: angiogenesis and gene therapy / N. Nagaya, M. Hidezo, S. Murakami et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. R1432–R1437.
13. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease / J.T. Neumann, S. Tzikas, A. Funke-Kaiser et al. // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228 (2). – P. 451-9.
14. Plasma adrenomedullin as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk patients: comparison with C-reactive protein and adiponectin / H. Nishida, T. Hori, Y. Suzuki et al. // *Peptides.* – 2008. – Vol. 29 (4). – P. 599–605.
15. Adrenomedullin in cardiovascular disease: a useful biomarker, its pathological roles and therapeutic application / T. Nishikimi, K. Kuwahara, Y. Nakagawa et al. // *Curr Protein Pept Sci.* – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 256-67.
16. Chronic administration of adrenomedullin attenuates transition from left ventricular hypertrophy to heart failure in rats / T. Nishikimi, F. Yoshihara, S. Horinaka et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1034–1041.
17. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway / H. Okumura, N. Nagaya, T. Itoh et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 242–248.
18. Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats / E. Øie, L.E. Vinge, A. Yndestad et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 415–422.
19. Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure / M.T. Rademaker, C.J. Charles, M.G. Nicholls et al. // *Clin Sci (Lond).* – 2012. – Vol. 122 (9). – P. 429-37.
20. Cross-regulation between the renin-angiotensin system and inflammatory mediators in cardiac hypertrophy and failure / K. Sekiguchi, X. Li, M. Coker et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63. – P. 433–434.
21. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility / I. Szokodi, P. Tavi, G. Földes et al. // *Circ Res.* – 2002. – Vol. 91 (5). – P. 434-40.
22. Altered gene expression of adrenomedullin and its receptor system and molecular forms of tissue adrenomedullin in left ventricular hypertrophy induced by malignant hypertension / K. Tadokoro, T. Nishikimi, Y. Mori et al. // *Regul. Pept.* – 2003. – Vol. 112. – P. 71–78.
23. Adrenomedullin 2/intermedin in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / K. Takahashi, R. Morimoto, T. Hirose et al. // *J. Mol. Neurosci.* – 2011. – Vol. 43 (2). – P. 182-92.
24. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome / S. Teramoto, Y. Yamaguchi, H. Yamamoto et al. // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2007. – Vol. 55 (11). – P. 1891-2.
25. Receptor activity-modifying protein dependent effects of mutations in the calcitonin receptor-like receptor: implications for adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide pharmacology / H.A. Watkins, C.S. Walker, K.N. Ly et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Nov 6. doi: 10.1111/bph.12508.
26. Protective effects of statin on cardiac fibrosis and apoptosis in adrenomedullin-knockout mice treated with angiotensin II and high salt loading / C. Yamamoto, N. Fukuda, M. Jumabay et al. // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34 (3). – P. 348-53.
27. Yanagawa B. Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac disease / B. Yanagawa, N. Nagaya // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32 (1). – P. 157–164.
28. Adrenomedullin/cyclic AMP pathway induces Notch activation and differentiation of arterial endothelial cells from vascular progenitors / T. Yurugi-Kobayashi, H. Itoh, T. Schroeder et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 1977-84.

Адреномедулін: біологічні властивості та участь в патогенезі післяінфарктної серцевої недостатності

О.М. Біловол, І.І. Князькова

РЕЗЮМЕ. В статті розглянуто молекулярно-біохімічні, фізіологічні аспекти адреномедуліну. Проаналізовано дані експериментальних та клінічних досліджень, в яких вивчалась динаміка адреномедуліну в різних клінічних ситуаціях, у тому числі при серцевій недостатності, а також ефекти при його введенні експериментальним тваринам.

Ключові слова: адреномедулін, біологічні властивості, фізіологічні ефекти, інфаркт міокарда, серцева недостатність.

Adrenomedullin: biological properties and involvement in postinfarction heart failure pathogenesis

A.N. Belovol, I.I. Knyazkova

SUMMARY. Dealt with have been the molecular-biochemical and physiological aspects of the adrenomedullin. The data of experimental and clinical investigations to study the dynamics of this drug in various clinical situations, in particular at myocardial infarction and heart failure, as well as in experimental animals are presented.

Key words: adrenomedullin, biological effects, physiological effects, myocardial infarction, heart failure.

Адрес для переписки:

Князькова Ирина Ивановна
Харьковский национальный медицинский университет
61022, Харьков, просп. Ленина, 4

НОВИНИ

Нездоровый сон может повышать риск возникновения сахарного диабета

По данным проспективного исследования с участием молодых здоровых военных установлено, что беспокойный и короткий сон, как и синдром апноэ во сне, является предиктором возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа независимо от нарушений психики.

Это первое исследование, данные которого свидетельствуют, что недостаточный ночной сон скорее может быть независимым фактором риска возникновения СД, чем суррогатный маркер таких нарушений психики, как депрессия или посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Уровень заболеваемости СД в США за последние 30 лет значительно повысился, в то время как средняя продолжительность ночного сна за эти годы уменьшилась. По данным недавно проведенного исследования установлено, что около трети работающих отмечают длительность сна до 6 ч. Ранее уже сообщалось о том, что недостаток сна, депрессия и ПТСР являются предикторами высокого риска возникновения СД 2-го типа, однако не было ясно, не являются ли нарушения сна отражением расстройств психики.

Исследователи проанализировали данные 47 093 испытуемых с 2001 по 2003 г. и повторили опросы через 3 года и 6 лет.

Отмечено, что обследуемые были моложе и здоровее лиц, у которых изучают риск возникновения СД; средний возраст в начале исследования составлял 34,9 года, отмечена легкая степень избыточной массы тела со средним показателем индекса массы тела 26.

К третьему году наблюдения у 383 человек диагностировали развитие СД, еще через 3 года было отмечено 488 случаев впервые возникшего заболевания.

После коррекции по демографическим различиям и отличиям в характеристиках психического здоровья нарушения сна были связаны с достоверным повышением риска развития СД 2-го типа.

Diabetes Care

УДК 616.1+616.8]-009.17-085:615.835.3

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, Е.И. Молдованова*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Изменение реологических параметров крови у больных с нейроциркуляторной дистонией

АННОТАЦИЯ

При нейроциркуляторной дистонии (НЦД) возникают нарушения реологических свойств крови, которые проявляются повышением вязкости, зависят от инфекционно-токсического варианта и типа заболевания, степени вегетативных расстройств, характера течения, тяжести патологического процесса, некоторых параметров реологии, отдельных клинических признаков НЦД. Изменения вязкостных и релаксационных свойств участвуют в патогенетических механизмах формирования болезни, а эритроцитарно-тромбоцитарное звено определяет ее тяжесть, развитие наджелудочковой экстрасистолической аритмии и ремоделирование миокарда.

Ключевые слова:

нейроциркуляторная дистония, реологические свойства крови.

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) – полиэтиологический комплекс расстройств сердечно-сосудистой системы, развивающийся чаще в молодом возрасте в результате нейроэндокринной дисрегуляции и сопровождающийся множеством разнообразных кардиальных признаков, возникающих или усугубляющихся под влиянием стрессовых воздействий [10].

Нарушения реологических свойств крови (РСК) и тромбообразования закономерно участвуют в патогенетических построениях у больных с сердечно-сосудистой патологией, а вязкость крови самым тесным образом связана с эндотелиальной функцией сосудов (ЭФС), процессами вазоконстрикции/вазодилатации [9].

Цель исследования заключалась в анализе реологических параметров крови у больных с НЦД.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 94 человека с НЦД в возрасте от 24 до 46 лет (в среднем $36,6 \pm 6,05 \pm 0,62$ года). Среди этих пациентов было 30 (31,9%) мужчин в возрасте $36,4 \pm 6,22 \pm 1,14$ года и 64 (68,1%) женщины в возрасте $36,7 \pm 6,01 \pm 0,75$ года ($t=0,18$; $p=0,849$). Кардиальный тип НЦД диагностирован в 72 (76,6%) наблюдениях, смешанный (кардиально-гипертонический) – в 22 (23,4%). Мужчины и женщины практически не отличались между собой по типам НЦД ($\chi^2=1,07$; $p=0,301$). В исследовании участвовала также группа здоровых людей – 31 человек.

Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) исследовали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия), индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ) – путем из-

мерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови (в качестве антикоагулянта использовали цитрат). Тромбоцитарную плазму готовили при центрифугировании на низких оборотах (150 g) в течение 10 мин при комнатной температуре, бедную тромбоцитами плазму – при центрифугировании на высоких оборотах (2500 g). Считали, что богатая тромбоцитами плазма имеет 0% светопропускания, а бедная – 100%. ИАТ оценивали в ответ на добавление 2 мкмоль/л аденозиндифосфата (использовали агрегометр «Биола», Россия).

Объемную вязкость сыворотки крови (ОВС) исследовали с помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» (Швейцария). Межфазную тензиореометрию сыворотки крови проводили с использованием аппаратов «MPT2-Lauda» (Германия), основанного на методе максимального давления в пузырьке, и «ADSA-Toronto» (Германия – Канада), основанного на методе анализа формы осесимметричных капель. Изучали равновесное (статическое) поверхностное натяжение сыворотки крови (ПНС), вязкоэластичность сыворотки крови (ВЭС) и время релаксации сыворотки крови (ВРС). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности капли (при $t=12\,000$ с). После расширения капли ПНС медленно релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. ВРС сыворотки крови характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние.

Индекс липидной реологической составляющей (ИЛРС) определяли по формуле:

$$\text{ИЛРС} = (\text{ПНС} - \text{ВЭС}) : (\text{ХС} + \text{ТГ} + \text{ЛПНП}).$$

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона–Рео (WR), Макнемара–Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Нарушения РСК участвуют в патогенетических построениях у больных с сердечно-сосудистой патологией, а ОВС крови тесно связана с ЭФС, с процессами вазоконстрикции/вазодилатации [1]. Существует зависимость жесткости сосудистой стенки и ПНС от параметров межфазной активности крови [2]. В контексте изменений РСК в настоящее время интенсивно изучается магистральная сосудистая патология [4].

Как видно из табл. 1, у больных с НЦД показатели ПНС составляют $42,8 \pm 1,94 \pm 0,20$ мН/м, ВЭС – $23,9 \pm 7,36 \pm 0,76$ мН/м, ОВС – $1,3 \pm 0,21 \pm 0,02$ мПа·с, ВРС – $113,1 \pm 23,51 \pm 2,43$ с, ИАЭ – $1,3 \pm 0,13 \pm 0,01$ о.е., ИАТ – $22,4 \pm 1,53 \pm 0,16$ %.

По сравнению с параметрами у здоровых людей контрольной группы наблюдается достоверное повышение на 8% значений ОВС ($t=2,22$; $p=0,028$), что регистрируется ($>M+SD$ здоровых) у 16% от числа больных и отражено на рис. 1, а гистографическое изображение величины ОВС у больных и здоровых приведено на рис. 2.

По результатам ANOVA/MANOVA на интегральное состояние РСК оказывают достоверное влияние психогенный вариант ($WR=2,31$; $p=0,027$), тип ($WR=2,11$; $p=0,044$), характер течения ($WR=1,89$; $p=0,025$) и тяжесть ($WR=1,83$; $p=0,031$) НЦД, а также степень выраженности вегетативных расстройств ($WR=7,17$; $p<0,001$) (рис. 3).

Как свидетельствует ANOVA, от пола больных зависят параметры ИЛРС ($D=2,22$; $p=0,048$), что отражено на рис. 4.

Необходимо отметить, что средние значения параметров РСК и сурфактантных липидов у больных мужчин и

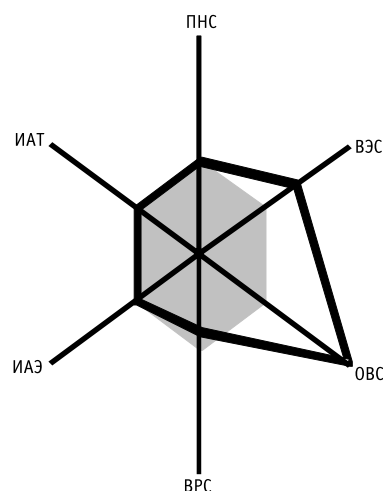


Рис. 1. Изменения показателей РСК у больных с НЦД по сравнению со здоровыми людьми, которые приняты за 100%

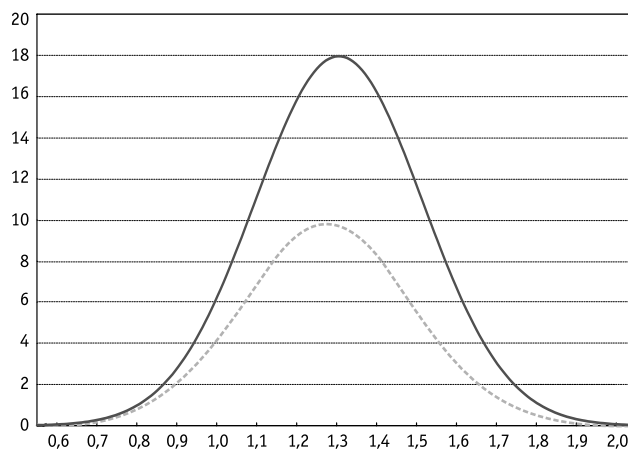


Рис. 2. Гистограммы показателей ОВС у больных с НЦД (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия)

женщин с НЦД мало отличаются между собой (табл. 2 и рис. 5–7).

Однофакторный дисперсионный анализ обнаружил связь показателей ПНС с типом НЦД ($D=2,11$; $p=0,048$), уровнем среднего артериального давления (сАД) ($D=2,52$;

Таблица 1

Показатели РСК у больных с НЦД и здоровых лиц ($M \pm SD \pm m$)

Показатель	Группа обследованных		Гендерные отличия	
	здоровые (n=31)	больные (n=94)	t	p
ПНС, мН/м	$43,0 \pm 1,70 \pm 0,31$	$42,8 \pm 1,94 \pm 0,20$	0,59	0,560
ВЭС, мН/м	$23,3 \pm 7,52 \pm 1,35$	$23,9 \pm 7,36 \pm 0,76$	0,42	0,674
ОВС, мПа·с	$1,3 \pm 0,21 \pm 0,02$	$1,4 \pm 0,15 \pm 0,03$	2,22	0,028
ВРС, с	$113,9 \pm 24,88 \pm 4,47$	$113,1 \pm 23,51 \pm 2,43$	0,15	0,883
ИАЭ, о.е.	$1,3 \pm 0,13 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,13 \pm 0,01$	0,05	0,963
ИАТ, %	$22,4 \pm 1,43 \pm 0,26$	$22,4 \pm 1,53 \pm 0,16$	0,16	0,869

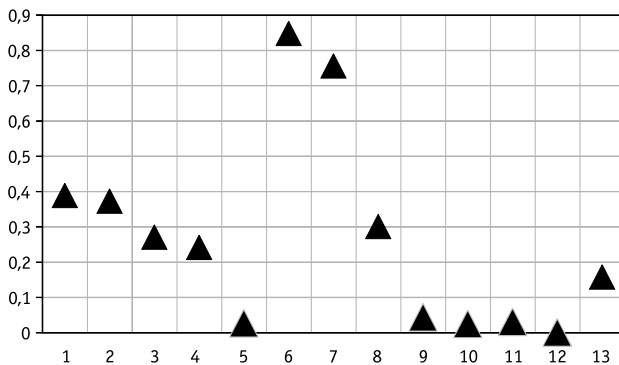


Рис. 3. Достоверность степени влияния отдельных факторов течения НЦД на интегральное состояние РСК (р WR)

Примечание. Факторы: 1 – пол больных, 2 – возраст больных, 3 – вариант НЦД, 4 – эссенциальная форма НЦД, 5 – психогенная форма НЦД, 6 – инфекционно-токсическая форма НЦД, 7 – дисгормональная форма НЦД, 8 – форма НЦД физического напряжения, 9 – тип НЦД, 10 – характер течения НЦД, 11 – тяжесть НЦД, 12 – степень вегетативных расстройств, 13 – тип вазотонии.

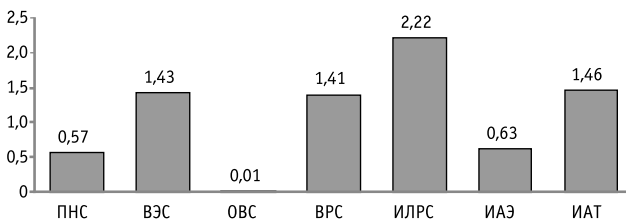


Рис. 4. Степень дисперсионного влияния пола больных с НЦД на отдельные показатели РСК (D)

р=0,017), наличием атриовентрикулярной блокады 1-й степени (D=3,24; р=0,003) и диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛж) (D=2,08; р=0,046). Внутрижелудочковая блокада во многом определяет вязкоупругие свойства сыворотки крови (D=1,72; р=0,047), а нарушения возбудимости миокарда (D=1,64; р=0,049), наджелудочковая экстрасистолическая аритмия (D=1,69; р=0,041), блокада левой ножки пучка Гиса (D=2,98; р<0,001), изменения аортального клапана (D=2,03; р=0,009) и гипертрофия миокарда левого желудочка

сердца (D=1,77; р=0,029) – релаксационные. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия усиливает вискозность сыворотки (D=6,84; р=0,010). Если агрегационные характеристики эритроцитов от РСК не зависят, то ИАТ тесно связан с вариантом НЦД (D=2,74; р=0,007), с параметрами периферического сосудистого сопротивления (ПСС) (D=2,21; р=0,032) и наличием синдрома ранней реполяризации желудочков (D=2,42; р=0,033).

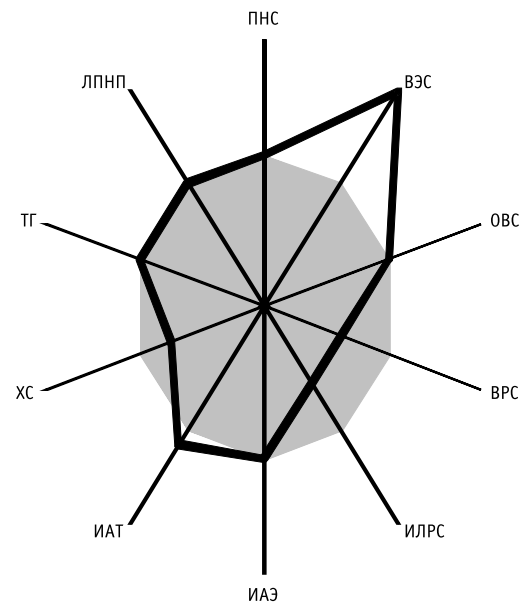


Рис. 5. Изменения показателей РСК и липидов в крови больных с НЦД мужчин по сравнению с женщинами, которые приняты за 100%

Следующим этапом нашей работы стала оценка патогенетической значимости нарушений РСК при НЦД. По данным однофакторного дисперсионного анализа не обнаружено достоверного влияния равновесной (статической) межфазной активности крови (ПНС).

В свою очередь модуль ВЭС воздействует на характер течения заболевания (D=3,17; р=0,047), ОВС – на ва-

Таблица 2

Показатели РСК и липидов в крови больных с НЦД разного пола (M±SD±m)

Показатель	Группа больных		Гендерные отличия	
	мужчины (n=30)	женщины (n=64)	t	p
ПНС, мН/м	42,8±1,97±0,36	42,8±1,95±0,24	0,11	0,909
ВЭС, мН/м	24,8±7,47±1,36	23,5±7,32±0,92	0,80	0,427
ОВС, мПа·с	1,3±0,22±0,04	1,3±0,21±0,03	0,83	0,408
ВРС, с	110,6±29,07±5,31	114,3±20,55±2,57	0,70	0,484
ИЛРС, о.е.	3,0±1,56±0,28	3,1±1,39±0,17	0,23	0,816
ИАЭ, о.е.	1,3±0,11±0,02	1,3±0,13±0,02	0,21	0,833
ИАТ, %	22,5±1,42±0,26	22,4±1,58±0,20	0,44	0,661
Холестерин (ХС), ммоль/л	4,7±0,81±0,15	4,8±0,68±0,09	0,41	0,683
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,3±0,53±0,10	1,3±0,54±0,07	0,72	0,476
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), моль/л	0,4±0,12±0,02	0,4±0,13±0,02	0,14	0,889

риант НЦД ($D=3,46$; $p=0,011$) и параметры рАД ($D=1,93$; $p=0,014$), ВРС – на показатели редуцированного артериального давления (рАД) ($D=1,69$; $p=0,039$), ПСС ($D=4,38$; $p=0,039$), квадратического вегетативного индекса Кердо (КВИК) ($D=1,79$; $p=0,024$) и вариант вазотонии ($D=3,16$; $p=0,047$), индексов агрегации эритроцитов и тромбоцитов – на тяжесть болезни (соответственно $D=3,34$; $p=0,040$ и $D=4,81$; $p=0,010$), только ИАЭ – на характер течения НЦД ($D=4,97$; $p=0,008$), который также связан со значениями ИЛРС ($D=3,26$; $p=0,043$).

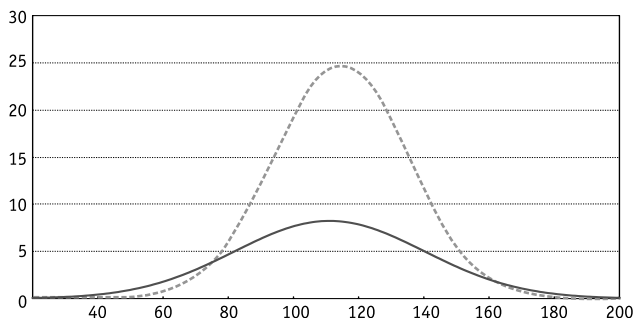


Рис. 6. Гистограммы показателей ВРС у мужчин с НЦД (сплошная линия) и здоровых людей (пунктирная линия)

Как свидетельствует корреляционный анализ, существует прямая связь показателей КВИК с ПНС ($r=+0,198$; $p=0,041$), а ПСС – с ВРС ($r=+0,224$; $p=0,033$). С учетом ANOVA сделано заключение, имеющее практическую направленность: показатели ВРС >140 с ($>M+SD$ больных) являются факторами риска высокого ПСС у больных НЦД, а ИАЭ $>1,5$ о.е. отражает тяжелое течение НЦД физического напряжения ($>M+SD$ таких пациентов).

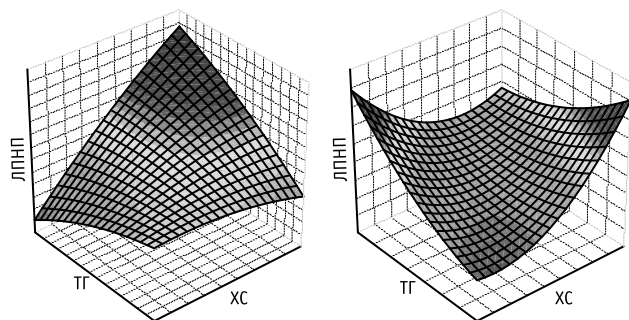


Рис. 7. Гистограммы интегральных показателей липидов в крови больных мужчин (слева) и женщин (справа) с НЦД

Высокие вязкостные свойства крови оказывают воздействие на развитие у больных с НЦД нарушений электрической проводимости сердца ($D=4,39$; $p=0,039$), желудочковой экстрасистолической аритмии ($D=5,14$; $p=0,026$), блокады левой ножки пучка Гиса ($D=6,13$; $p=0,015$) и синдрома ранней реполяризации желудочков ($D=4,79$; $p=0,031$). Релаксационные характеристики сыворотки крови участвуют в патогенетических построениях внутрижелудочковой блокады ($D=5,38$; $p=0,023$), параметры ИЛРС – в формировании гипертрофии миокарда левого предсердия ($D=4,72$; $p=0,033$), ИАТ – при изменениях клапанов и камер сердца (соответственно

$D=16,97$; $p<0,001$ и $D=16,44$; $p<0,001$), формировании ДДЛж ($191,83$; $p<0,001$), наджелудочковой экстрасистолии и пароксизмальной тахикардии ($D=20,55$; $p<0,001$ и $D=9,14$; $p=0,003$).

Зависимость ПНС от времени существования поверхности обусловлена неравновесным характером процессов адсорбции-десорбции сурфактантов на жидкой границе раздела фаз [1]. В начальный момент времени ($t=0$) поверхностный слой не содержит избытка поверхностно-активных компонентов, т.е. адсорбция равна нулю, а межфазное натяжение раствора и растворителя однозначны. Для крови величина начального ПНС близка к поверхностному натяжению воды ($70-74$ мН/м) [5].

Особое внимание привлекают вопросы теории дилатационных характеристик поверхностных слоев. Ежегодно увеличивается число работ по исследованию адсорбционно-реологических свойств различных растворов и суспензий *in vitro*. Разрабатываются теоретические модели и методы одновременной оценки равновесного поверхностного натяжения и вязкоэластичных реологических свойств жидкостей, пригодных для медицинских исследований. Выполнена сравнительная оценка применения разных вариантов компьютерной тензиометрии для изучения теории поверхностных вязких и упругих характеристик растворов [6]. Изучаются адсорбционные слои с образованием микроагрегатов на поверхности сыворотки крови под влиянием противоположно заряженных сурфактантов [7].

Сейчас установлено, что липиды *in vitro* способны изменять поверхностные эластичные свойства растворов, значительно ослаблять процессы межфазной активности и параметров ПНС [1]. Накапливаются данные по оценке влияния различных сурфактантов на адсорбционную межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств [8]. Интенсивно изучаются процессы кинетики адсорбции-десорбции растворов протеиновых и липидных сурфактантов [3]. Начаты исследования по изучению теории кинетики процессов адсорбции с перспективой прикладной значимости для медицинской практики [1], а также вязкоэластичные реологические свойства модельных растворов под действием различных сурфактантов, имеющих непосредственное отношение к кардиологии.

На крысах линии Wistar было показано, что ухудшение РСК прямо соотносится с повышением концентраций в крови атерогенных липидов и фибриногена [1]. При разных условиях экспериментов по изучению физико-химических свойств биоматериалов адсорбция на них фибриногена демонстрирует у данного белка как гидрофобные, так и гидрофильные свойства [2]. Гипервязкость крови (а значит, и ее общие реологические свойства) при патологии сердца прямо коррелируют с содержанием в сыворотке фибриногена.

Выводы

При НЦД нарушаются РСК, которые проявляются достоверным (на 8%) повышением ОВС (регистрируется у 16% от общего числа больных), зависят от инфекцион-

но-токсического варианта и типа заболевания, степени вегетативных расстройств, характера течения и тяжести патологического процесса (гендерные особенности касаются ИЛРС), ПНС, ВЭС, ОВС, ВРС и ИЭТ зависят от отдельных клинических признаков НЦД, при этом изменения вязких и релаксационных свойств крови участвуют в патогенетических построениях болезни (в нарушениях электрической проводимости сердца, в формировании синдрома ранней реполяризации желудочков), а эритроцитарно-тромбоцитарное звено РСК определяет тяжесть болезни, развитие наджелудочной экстрасистолической аритмии, поражение клапанов и камер сердца.

Список литературы

1. Кардиология / Г.А. Игнатенко, Е.М. Лаушкина, И.Н. Левада, И.А. Мильнер, Ю.О. Синяченко, А.А. Штутин // Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине: Сб. статей / Под ред. Ю.В. Думанского. – Донецк: Донеччина, 2011. – С. 93–121.
2. Синяченко О.В. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Синяченко. – Донецк: Донеччина, 2011. – 240 с.
3. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound / S. Balocco, O. Basset, G. Courbebaisse, E. Boni // Phys. Med. Biol. – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.
4. Baskurt O. K. *In vivo* correlates of altered blood rheology / O.K. Baskurt // Biorheology. – 2011. – Vol. 45, N 6. – P. 629–638.
5. Filipovic S.R. Dystonia – a disorder of dynamics of brain plasticity modulation? / S.R. Filipovic // Acta Physiol. – 2012. – Vol. 206, N 3. – P. 160–163.
6. Aldosterone receptor inhibition alters the viscoelastic biomechanical behavior of the aortic wall / S.I. Gkizas, E. Apostolakis, E. Pagoulidou, D. Mavrilas // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235, N 3. – P. 311–316.
7. Unaltered blood coagulation and platelet function in healthy subjects exposed to acute hypoxia / M. Mäntysaari, L. Joutsu-Korhonen, M.A. Siimes, S. Siitonen, K. Parkkola, M. Lemponen, R. Lassila // Aviat. Space Environ Med. – 2011. – Vol. 82, N 7. – P. 699–703.
8. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J.A. Spaan, C.F. Schmidt // Phys. Biol. – 2009. – Vol. 6, N 2. – S. 025014.
9. Psychiatric comorbidities in dystonia: emerging concepts / M. Zurowski, W.M. McDonald, S. Fox, L. Marsh // Mov. Disord. – 2013. – Vol. 28, N 7. – P. 914–920.
10. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients / M. Zygmuntowicz, A. Owczarek, A. Elibol, J. Chudek // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2012. – Vol. 122, N 7–8. – P. 333–340.

Зміна реологічних параметрів крові у хворих на нейроциркуляторну дистонію

Г.А. Игнатенко, І.В. Мухін, В.Г. Гавриляк, К.І. Молдованова

РЕЗЮМЕ. При нейроциркуляторній дистонії (НЦД) порушуються реологічні властивості крові, які проявляються підвищенням в'язкості, залежать від інфекційно-токсичного варіанту і типу захворювання, ступеня вегетативних розладів, характеру перебігу, тяжкості патологічного процесу, деяких параметрів реології, окремих клінічних ознак НЦД. Зміни в'язкісних і релаксацийних властивостей беруть участь у патогенетичних механізмах формування захворювання, а еритроцитарно-тромбоцитарна ланка визначає її тяжкість, розвиток надшлуночкової екстрасистолічної аритмії і ремоделювання міокарда.

Ключові слова: нейроциркуляторна дистонія, реологічні властивості крові.

Change of blood rheology in patients with neurocirculatory dystonia

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.G. Gavrilyak, E.I. Moldovanova

SUMMARY. Abnormalities of blood rheology have been demonstrated in the patients with neurocirculatory dystonia which show themselves in an increased viscosity, depend on the infectious-toxic option and type of disease, degree of autonomic disorders, disease course, severity of the pathological process, some parameters of rheology, and individual clinical signs of neurocirculatory dystonia. Changes in the viscosity and relaxation properties are involved in the pathogenetic mechanisms of formation of the disease, while the erythrocyte-platelet unit determines its severity, development of ventricular extrasystole and myocardial remodeling.

Key words: neurocirculatory dystonia, rheological properties of blood.

Адрес для переписки:

Игорь Витальевич Мухин

Национальный медицинский университет им. М. Горького
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 616.12-008.331.1-08:615.22

А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, А.С. Доброход

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Сравнение эффективности комбинаций лозартан+гидрохлоротиазид и бисопролол+гидрохлоротиазид у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного исследования ЭЛИЗА

АННОТАЦИЯ

Цель исследования – сравнить антигипертензивный эффект, воздействие на метаболизм и жесткость артерий комбинаций лозартан (Л) 100 мг+гидрохлоротиазид (ГХТ) 25 мг или бисопролол (Б) 10 мг+ГХТ 25 мг. Особое внимание уделялось изменениям показателей жесткости артерий.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с уровнем систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД) $173,3 \pm 1,7/98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. 59 пациентов рандомизировали в группы Л+ГХТ (n=32) или Б+ГХТ (n=27). Если не удавалось достичь целевого уровня АД через 1 мес терапии, то к схеме лечения добавляли амлодипин и доксазозин (через 3 мес). В начале исследования и по истечении 6 мес терапии оценивали индекс массы тела, уровни офисного и амбулаторного АД, скорость распространения пульсовой волны (a.carotis – a.femoralis (эСРПВ) и a.radialis (мСРПВ); проводили также неинвазивное измерение центрального САД (цСАД), анализ отраженной пульсовой волны (AIx), лабораторные анализы и электрокардиографию.

Результаты. Комбинация Л+ГХТ по своей антигипертензивной эффективности была сопоставима с комбинацией Б+ГХТ: через 6 мес лечения целевой уровень офисного АД достигнут у 96,9 и 92,6%, а целевой уровень АД по данным амбулаторного мониторинга – у 75 и 66,7% пациентов соответственно (p=NS). Любая эффективная комбинация препаратов для снижения уровня АД способствовала достоверному снижению цСАД. В группе Л+ГХТ снижение цСАД оказалось достоверно больше ($-23,0 \pm 2,3$ против $-15,4 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), что способствовало достижению уровня цСАД на 6,5 мм рт. ст. ниже, чем в группе Б+ГХТ, несмотря на эквивалентную эффективность в снижении брахиального АД. Комбинация Л+ГХТ достоверно не повлияла на показатели жесткости артерий, хотя в группе Б+ГХТ отмечалось значимое увеличение AIx. Мы выявили различия в ДэСРПВ, ДСРПВ и ДAIx между группами в пользу терапии Л+ГХТ.

Выводы. На фоне эквивалентного снижения уровня АД по данным амбулаторного мониторинга терапия Л+ГХТ более выраженно снижала цСАД, оказывала положительный эффект на показатели СРПВ и нейтрализовала негативное влияние повышения ЧСС и AIx на снижение цСАД.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, комбинированная терапия, центральное артериальное давление, жесткость артерий.

Введение

Во многих исследованиях было показано, что снижение уровня АД сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистых событий и предупреждением или регрессом поражения органов-мишеней [4, 5].

Известно, что уровень АД, измеренного на плечевой артерии (так называемый уровень офисного АД), может отличаться от такового в аорте (так называемый уровень центрального АД) [1]. И именно с последним связаны степень поражения органов-мишеней и возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, известно, что различные классы антигипертензивных препаратов оказывают различное влияние на уровни офисного и центрального АД [16]. Поэтому поиски оптимальной антигипертензивной терапии являются актуальной проблемой кардиологии.

Долгое время проведение подобных исследований сдерживалось отсутствием валидной техники, которая бы позволила неинвазивно оценивать уровень центрального АД. С созданием таких приборов появились данные о влиянии на уровень центрального АД, в основном, с помощью монотерапии диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [7]. Исследований по эффективности сартанов и комбинаций различных классов препаратов на сегодня проводилось недостаточно.

По нашему мнению, было интересно сравнить эффективность комбинаций лозартан (Л) + гидрохлоротиазид (ГХТ) и бисопролол (Б) + гидрохлоротиазид (ГХТ) у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, что стало основой для планирования и проведения исследования ЭЛИЗА (оценка Эффективности лечения на основе препарата ЛорИста HD – лозартан 100 мг+гидрохлоротиазид 25 мг в сравнении с комбинацией бисопролол 10 мг+гидрохлоротиазид 25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией). Особенности исследования были следующие: использование высоких доз препаратов (высокая доза Л, а также Б и гидрохлоротиазида (ГХТ), лечение было длительным (6 мес наблюдения) и довольно агрессивным (максимальная начальная доза, добавление других антигипертензивных препаратов до достижения целевого уровня АД); применяли несколько методов для оценки эффективности антигипертензивных средств – офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), неинвазивное измерение центрального систолического АД (цСАД) и, кроме того, оценивали влияние терапии на обмен веществ и жесткость артерий (скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического (эСРПВ) и мышечного типов (мСРПВ), индекс аугментации (Алх). В отличие от большинства исследований, где использовали атенолол, мы сравнили эффективность лозартана с бисопрололом – одним из наиболее селективных бета-блокаторов. Его β_1/β_2 -блокирующее соотношение уступает только небивололу, а также бисопролол является относительно нейтральным метаболически по сравнению с остальными селективными β -блокаторами.

Материалы и методы исследования

Пациенты. В исследовании участвовали 60 пациентов с умеренной и тяжелой АГ (средний уровень систоли-

ческого АД (САД)/диастолического АД (ДАТ) – $173,3 \pm 1,7/98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.; средний возраст участников – $53,8 \pm 2,4$ года). Один пациент был исключен по причине неявки на последующие визиты.

Мужчин было 34, женщин – 25; средние значения АД соответствовали уровню, указанному в критериях включения (исходное САД $173,3 \pm 1,7$ мм рт. ст., исходное ДАД $98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.), большинство пациентов имели избыточную массу тела (ИМТ $30,0 \pm 1,4$ кг/м²). Кроме того, более чем у половины (57,6%) пациентов диагноз АГ был установлен впервые. Пациенты, ранее находившиеся на лечении, в основном, принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (44,1%). У большинства обследованных отмечалось повышение эСРПВ (средняя эСРПВ превысила 12 м/с), т.е. уже имелось повышение жесткости артерий, которое расценивалось как поражение органов-мишеней. Уровень центрального САД был ниже, чем офисного ($142,3 \pm 3,3$ мм рт. ст.).

Протокол исследования. У всех пациентов в начале и в течение всего периода лечения были проведены следующие диагностические процедуры: измерение роста и массы тела; офисного САД, ДАД и ЧСС, СМАД по стандартному протоколу с использованием устройства АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) с определением утреннего подъема АД (УПАД), который рассчитывали как разницу между максимальным САД или ДАД в утренние часы (06:00–12:00) и, соответственно, минимальными САД или ДАД во время сна в соответствии со следующей формулой: УПАД = макс АД – мин АД (мм рт. ст.), скорость утреннего подъема АД (СУПАД) = (макс АД – мин АД)/макс t – мин t) (мм рт. ст. в 1 ч), t – время, когда максимальный (в утренние часы с 6.00 до 12.00) или минимальный (во время сна) уровень АД был зарегистрирован; измерение цСАД, индекса аугментации (Алх) и скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (эСРПВ) и мышечного (мСРПВ) типов с использованием аппарата Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралия); оценка биохимических показателей крови (калий, натрий, креатинин, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности) при помощи фотометра «Livia» (Cormay, Польша). ЭКГ проводили с использованием 12-канального электрокардиографа «Unicard» (Украина), определяли наличие аритмии и общие признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова (SV1+RV5/RV6>35 мм), Корнеловский вольтажный индекс (R AVL+SV3>28 мм у мужчин и >20 мм у женщин), Корнеловский индекс продолжительности (вольтаж × продолжительность) > 2400 мм/мс, индекс Romhilt–Estes>5). Измерение САД и ДАД проводилось исходно, после 7-дневного периода «отмывания» (в случае необходимости) и при каждом из последующих визитов. Уровень офисного АД измеряли 3 раза в положении пациента сидя с интервалом в 1–2 мин, после чего определяли среднее значение. ЧСС оценивали после второго измерения АД.

Лечение. Если пациенты не принимали лечения на время визита скрининга, их рандомизировали на группы

или фиксированной комбинации Л 100 мг+25 мг ГХТ раз в сутки (Лориста HD, KRKA, Словения), или нефиксированной комбинации Б (Конкор® 10 мг раз в сутки, Nycomed, Германия)+ГХТ (25 мг раз в сутки, Sanofi-Aventis, Франция). Антигипертензивную эффективность оценивали через 1 мес лечения. Если уровень АД был >140/90 мм рт. ст., добавляли амлодипин 5 мг/сут (Тенор®, KRKA, Словения), а затем 10 мг, если на 2-м месяце лечения терапия оказалась неэффективной. Если на 3-м месяце лечения АД было >140/90 мм рт. ст., добавляли доксазозин 2–4 мг в сутки (Кардура®, Pfizer, США). Если пациент принимал антигипертензивные препараты до включения в исследование, то до визита рандомизации выдерживали 7-дневный период «отмывания». В конце периода «отмывания» оценивали критерии включения. Группы были сопоставимы по сопутствующему лечению.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность снижения офисного АД. Между группами не было никакой статистически достоверной разницы в демографических характеристиках, уровнях АД при скрининге и рандомизации, а также терапии, которую пациенты принимали до исследования и в ходе периода наблюдения (табл. 1). Снижение офисного уровня САД и ДАД было статистически достоверным в обеих группах. К 6-му месяцу лечения показатели офисного САД/ДАД снизились на 44,7±0,9/18,4±1,1 мм рт. ст. в группе Л+ГХТ и на 42,2±1,1/16,5±0,8 мм рт. ст. в группе Б+ГХТ (разница недостоверна). Кроме того, отмечалось значительное снижение ЧСС в группе Б+ГХТ уже после 1-го месяца лечения, а также в группе Л+ГХТ после 2-го.

В среднем, 34,4; 50,0; 90,6 и 96,9% пациентов в группе Л+ГХТ и 22,2; 48,1; 85,2 и 92,6% в группе Б+ГХТ достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) к 1, 2, 3-му и 6-му месяцу лечения соответственно. Различия между группами в достижении целевого уровня АД в соответствующих периодах не были достоверными (рис. 1). Большинство пациентов в обеих группах также принимали амлодипин 5 мг (84,4 и 74,1% соответственно; $p=ND$), кроме того, более чем половине пациентов потребовалось повышение дозы амлодипина до 10 мг (50 и 59,3% соответственно; $p=ND$), что отражает тяжесть АГ у обследованных. Только

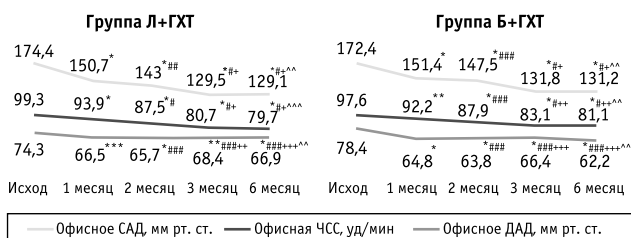


Рис. 1. Динамика изменений АД, ЧСС и достижение целевого уровня АД на протяжении исследования.

Примечания: * – достоверность по сравнению с рандомизацией; * – $p<0,001$; ** – $p<0,02$; *** – $p=ND$; # – достоверность сравнения с показателями 1-го месяца; # – $p<0,001$; ## – $p<0,01$; ### – $p=ND$; + – достоверность сравнения с показателями 2-го месяца; + – $p<0,001$; ++ – $p<0,05$; +++ – $p=ND$; ^ – достоверность сравнения с показателями 3-го месяца; ^ – $p=ND$

Таблица 1
Клиническая и демографическая характеристика групп

Показатель	Группа Л+ГХТ (n=32)	Группа Б+ГХТ (n=27)
Возраст, лет	56,2±2,04	51,3 ± 3,4
Женщины/мужчины, n (%)	16 (50)/16 (50)	9 (33,5)/18 (66,7)
Исходное САД, мм рт. ст.	169,3±2,2	164,5±2,4
Исходное ДАД, мм рт. ст.	97,3±1,1	97,7±1,2
ИМТ, кг/м ²	30,1±0,7	29,9±1,8
Офисное САД при рандомизации, мм рт. ст.	174,4±1,1	172,4±1,6
Офисное ДАД при рандомизации, мм рт. ст.	99,3±1,04	97,6±1,3
Впервые выявленная АГ, n (%)	17 (53)	17 (62,9)
Курящие, n (%)	9 (28,3)	3 (11,1)
Сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, n (%)	13 (40,6)	9 (33,5)
Прием β-блокаторов ранее, n (%)	9 (28,1)	3 (11,1)
Прием иАПФ ранее, n (%)	15 (46,9)	9 (33,5)
Прием диуретиков ранее, n (%)	10 (31,3)	4 (14,8)
Прием антагонистов кальция ранее, n (%)	4 (12,5)	4 (14,8)
Добавление амлодипина 5 мг, n (%)	27 (84,4)	20 (74,1)
Добавление амлодипина 10 мг, n (%)	16 (50)	16 (59,3)
Добавление доксазозина, n (%)	2 (6,3)	3 (11,1)

Примечание: между группами $p=ND$.

2 (6,3%) пациента в группе Л+ГХТ и 3 (11,1%) пациента в группе Б+ГХТ не достигли целевого уровня АД через 6 мес лечения. Их направили на дальнейшее дообследование с целью выявления этиологии резистентной АГ (стеноз почечной артерии, опухоли надпочечников и др.). Таким образом, обе схемы лечения были эффективными в плане снижения уровня офисного АД.

Эффективность терапии по данным амбулаторного мониторингирования. Динамика САД, ДАД и ЧСС по данным суточного мониторингирования на фоне лечения представлена на рис. 2.

Статистически достоверного и существенного снижения суточных САД/ДАД в группе Л+ГХТ удалось достичь уже на 3-м месяце лечения. В группе Б+ГХТ значительное снижение АД также было отмечено к 3-му месяцу, но оно не было достоверным. Через 6 мес терапии мы получили достоверное снижение САД/ДАД в обеих группах. Общее среднее снижение САД/ДАД составило 24,6±1,3/17,6±1,1 мм рт. ст. в группе Л+ГХТ и 24,1±1,8/16,9±1,2 мм рт. ст.

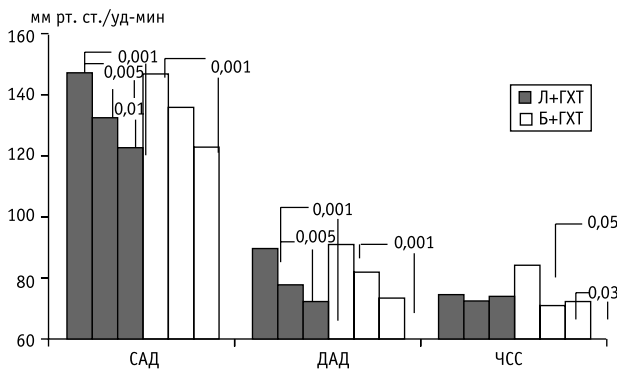


Рис. 2. Динамика суточных САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения

в группе Б+ГХТ. По данным СМАД, среднесуточная ЧСС существенно не изменилась в группе Л+ГХТ, в то время как во второй группе среднесуточная ЧСС снизилась на 12 в 1 мин, что было статистически достоверным (как и ожидалось для β -блокаторов); 62,5 и 51,9% пациентов в группе Л+ГХТ и в группе Б+ГХТ достигли целевых уровней АД по данным СМАД к 3-му месяцу лечения, а 75 и 66,7% к 6-му месяцу соответственно ($p=ND$).

Изменения других показателей СМАД представлены в табл. 2. Уровень максимального САД достоверно снизился в обеих группах, но статистически значимое снижение максимального ДАД наблюдалось только в группе Л+ГХТ. Дневные уровни САД и ДАД, а также суточный уровень САД/ДАД значительно снизился в обеих группах к 6-му месяцу лечения, а в группе Л+ГХТ – к 3-му месяцу. Значительное снижение ночных САД и ДАД наблюдалось в обеих группах к 6-му месяцу терапии. В группе Л+ГХТ (но не в группе Б+ГХТ) отмечено значительное снижение дневного пульсового АД и вариабельности дневного САД. Снижение пульсового АД может косвенно указывать на улучшение упругоэластических свойств аорты [9]. Снижение вариабельности АД (которая изначально была выше обычной в обеих группах) может иметь положительное прогностическое значение, так как высокая вариабельность АД связана с возрастанием частоты осложнений [15].

Антигипертензивная эффективность этих режимов терапии подтверждалась также и значительным сокращением суточных индексов нагрузки временем и нагрузки площадью, снижением дневного и ночного уровней САД и ДАД. Очень важно, чтобы медикаментозные препараты при однократном приеме способствовали снижению показателей утреннего подъема и скорости утреннего подъема АД, что может оказывать положительное влияние на прогноз, т.к. считается, что степень утреннего подъема является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий в утренние часы [11].

Влияние терапии на биохимические показатели крови и уровень мочевой кислоты. В обеих группах не было никаких достоверных различий в изучаемых биохимических параметрах. При этом мы не наблюдали отрицательной динамики.

В данном исследовании мы отметили значительное снижение уровня мочевой кислоты к 3-му месяцу лечения в группе Л+ГХТ, которое сохранялось и на про-

тяжении всего дальнейшего периода наблюдения (6-й месяц) даже несмотря на то, что пациенты принимали ГХТ в высоких дозах, который также повышает уровень мочевой кислоты. В группе Б+ГХТ мы не наблюдали значительного изменения уровня мочевой кислоты даже у пациентов, которые принимали ГХТ по 25 мг/сут.

Далее мы изучили изменения уровня мочевой кислоты в зависимости от ее исходного уровня: повышенный (>415 мкмоль/л у мужчин и >350 мкмоль/л у женщин) или нормальный. Полученные данные представлены на рис. 3. В подгруппе пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты ($n=23$; группа Л+ГХТ) не наблюдалось достоверного снижения уровня мочевой кислоты ($343,8 \pm 13,5$ мкмоль/л исходно, $335,5 \pm 12,6$ мкмоль/л к 3-му и $326,8 \pm 20,6$ мкмоль/л к 6-му месяцу). В подгруппе пациентов (группа Л+ГХТ) с исходно повышенным уровнем мочевой кислоты отмечалось его достоверное снижение уже к 3-му месяцу исследования ($508,0 \pm 18,1$ мкмоль/л до $363,1 \pm 42,9$ мкмоль/л; $p=0,009$). Это снижение сохранялось через 6 мес терапии – $333,3 \pm 35,0$ мкмоль/л ($p=0,007$). У пациентов, принимавших комбинацию Б+ГХТ, не наблюдалось достоверного снижения уровня мочевой кислоты ни в одной из подгрупп. В целом, снижение уровня мочевой кислоты в подгруппах пациентов с исходным повышенным ее уровнем составило 34,4% в группе терапии Лориста HD, и 11,1% в группе Б+ГХТ ($p=0,05$).

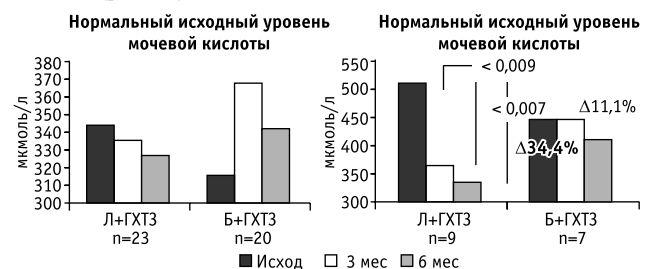


Рис. 3. Динамика уровня мочевой кислоты в плазме крови в зависимости от ее исходного уровня

Оценка жесткости артерий и изменений центрального АД. В целом, значительное снижение центрального САД наблюдалось у всех пациентов (в среднем на $19,2 \pm 1,3$ мм рт. ст.), но в группе Л+ГХТ это снижение было более выраженным, чем в общей группе, и статистически более достоверным, чем в группе Б+ГХТ (рис. 4). Разница уровня цСАД между группами составила 6,5 мм рт. ст. Она была недостоверной ($p<0,1$), вероятно, в связи с участием небольшого количества пациентов. В исследовании ASCOT приняли участие 2199 пациентов, при этом разница уровня цСАД между группами составила только лишь 4,3 мм рт. ст., но с учетом большего количества пациентов она оказалась статистически достоверной [10].

Как ни удивительно, мы не обнаружили статистически достоверного снижения СРПВ и AIx в общей группе (рис. 5). Хотя снижение АД ведет к снижению давления растяжения и в результате этого должно снижать СРПВ. Возможно, такие результаты объясняются небольшим периодом наблюдения и тяжестью состояния пациентов с

Таблиця 2

Динамика показателей СМАД

Показатель	Л+ГХТ			Б+ГХТ		
	Исход	3 мес	6 мес	Исход	3 мес	6 мес
Макс. САД, мм рт. ст.	184,7±8,1	173,8±14,7	158,2±4,1*	188,8±6,4	174,8±6,8	161,7±6,7*
Макс. ДАД, мм рт. ст.	113,2±3,8	102,6±7,2***	103,3±2,9***	111,4±7,3	112,8±5,6	110,1±6,5
24 ПАД, мм рт. ст.	59,3±2,8	59,9±4,6	51,3±3,1	53,8±2,4	51,2±6,5	48,7±2,9
Суточный индекс САД, %	7,9±1,6	8,7±1,5	7,9±1,7	9,5±2,3	8,9±1,5	7,2±1,8
Суточный индекс ДАД, %	11,4±1,9	13,6±2,2	12,0±1,6	11,7±1,9	11,5±2,3	12,8±2,8
Индекс нагрузки давлением 24 САД, %	69,0±5,4	49,5±6,9***	23,7±4,5*	74,7±5,6	56,4±7,5*	25,9±7,4*
Индекс нагрузки давлением 24 ДАД, %	44,2±6,5	21,9±6,0**	13,1±2,8*	58,8±9,9	35,9±8,1**	15,1±6,1*
Индекс нагрузки площадью САД, мм рт. ст.·ч	361,5±78,7	222,7±22,5***	66,4±9,9*	308,9±87,3	118,7±36,2 [#]	79,1±12,3*
Индекс нагрузки площадью, мм рт. ст.·ч	151,5±43,5	71,5±14,3	27,0±8,1 [^]	212,5±40,5	90,2±34,9***	40,0±10,7*
дСАД, мм рт. ст.	148,9±3,5	137,3±3,1**	125,9±2,6 [^]	151,1±4,2	140,3±4,1	125,8±4,1 ^{^^}
дДАД, мм рт. ст.	97,1±2,6	80,9±2,9*	75,2±1,8*	95,2±4,0	85,7±3,5	78,4±2,7*
дЧСС, в 1 мин	72,9±2,0	77,3±2,9	78,0±2,5	83,9±3,5 [#]	76,3±3,8	77,6±3,3
дПАД, мм рт. ст.	58,7±2,6	62,3±5,9	50,7±2,2***	54,6±2,6	54,6±3,4	47,4±2,0
Вариабельность дСАД, мм рт. ст.	16,7±0,9	13,2±0,8*	13,7±0,9***	16,6±1,3	13,8±1,0	14,5±1,8
Вариабельность дДАД, мм рт. ст.	12,3±0,7	10,9±0,7	10,7±0,7	11,6±1,1	10,4±0,6	12,4±1,2
Индекс нагрузки давлением дСАД, %	63,5±6,0	46,1±7,7	17,2±4,7 [^]	68,9±6,7	47,9±8,1	20,7±8,4 ^{^^}
Индекс нагрузки давлением дДАД, %	44,0±6,3	23,2±7,2***	12,3±2,9*	60,4±9,7	36,6±9,0	18,4±7,1*
нСАД, мм рт. ст.	136,5±4,5	125,8±3,1	117,3±3,5*	140,1±4,1	130,7±3,7	117,3±4,2 ^{^^}
нДАД, мм рт. ст.	83,4±2,7	69,9±1,9*	66,0±1,5*	85,9±3,5	75,3±2,6*** [#]	66,9±2,7*
нПАД, мм рт. ст.	60,1±3,7	56,4±3,1	51,3±2,7	52,0±2,9	55,4±3,4	50,4±2,6
нЧСС, в 1 мин	74,8±3,3	67,6±2,5	69,3±2,5	78,2±3,8	65,6±3,8	67,5±2,1***
Вариабельность нСАД, мм рт. ст.	15,9±1,5	12,7±1,3	13,6±1,1	11,9±1,3 [#]	14,8±1,6	12,6±2,1
Вариабельность нДАД, мм рт. ст.	10,4±0,8	9,2±0,8	10,3±0,9	8,4±1,2	10,4±1,6	9,6±1,3
Индекс нагрузки давлением нСАД, %	73,5±6,2	54,1±7,6	37,4±6,5*	85,1±5,2	71,1±8,4	36,2±10,1*
Индекс нагрузки давлением нДАД, %	33,7±7,1	15,7±5,1***	11,7±3,2*	60,4±8,9	33,6±7,7***	10,6±6,7*
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	65,6±6,6	43,6±5,5**	42,1±2,6*	67,7±6,5	48,3±5,6***	38,7±6,0**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.·ч	16,2±2,4	7,8±1,1*	8,9±2,1***	16,9±1,5	9,5±1,4*	9,1±2,2*
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	35,4±5,9	26,1±4,7	33,8±2,5	33,7±4,3	34,7±4,0	29,3±5,6
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.·ч	8,2±1,7	5,0±0,9	8,9±1,8	5,8±0,9	6,9±1,2	7,0±1,9
Целевое 24 АД, n (%)	—	20 (62,5)	24 (75) [^]	—	14 (51,9)	18 (66,7) ^{^^}

Примечания: 1. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,05$ в сравнении с исходными в той же группе; 2. ^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,05$ в сравнении с 3-м месяцем лечения в той же группе; 3. # – $p < 0,05$ в сравнении с группой Л+ГХТ.

АГ, у которых на момент включения уже наблюдалось повышение СРПВ не только в связи с высокими цифрами АД, но и за счет наличия структурных изменений стенок артерий. При оценке показателей жесткости артерий оказалось, что в группе Л+ГХТ не наблюдалось достоверных изменений СРПВ, ΔIx , а также времени выбора. В то же время в группе Б+ГХТ отмечалось значительное уве-

личение ΔIx , что указывало на повышение дополнительной систолической нагрузки вследствие раннего суммирования отраженной и прямой пульсовых волн, что может объяснить разницу уровней цСАД между группами Л+ГХТ и Б+ГХТ в конце исследования при практически одинаковом уровне брахиального АД. При сравнении динамики показателей, которые характеризуют жесткость

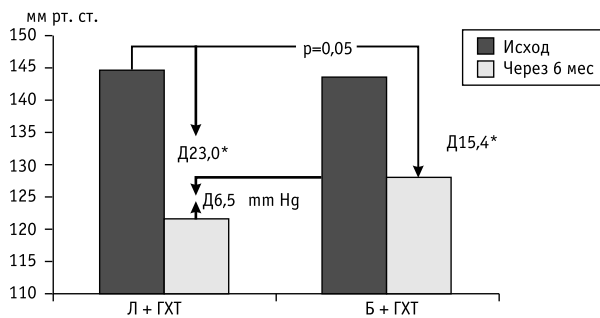


Рис. 4. Динамика центрального САД в группах терапии (* – достоверно по сравнению с исходным)

артерий, оказалось, что существует достоверная разница между группами в пользу комбинации Л+ГХТ. Кроме того, ДЭСРПВ, ДмСРПВ и ДАх в группе Л+ГХТ оказались достоверно выше, чем в группе Б+ГХТ: $0,63 \pm 0,09$ м/с, $0,46 \pm 0,08$ м/с и $1,2 \pm 0,5\%$ по сравнению с $0,1 \pm 0,1$ м/с, $-0,91 \pm 0,10$ м/с и $-4,7 \pm 0,4\%$ для этих групп соответственно ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют, что терапия комбинацией Л+ГХТ оказывала более положительное влияние на эластические свойства артерий по сравнению с Б+ГХТ.

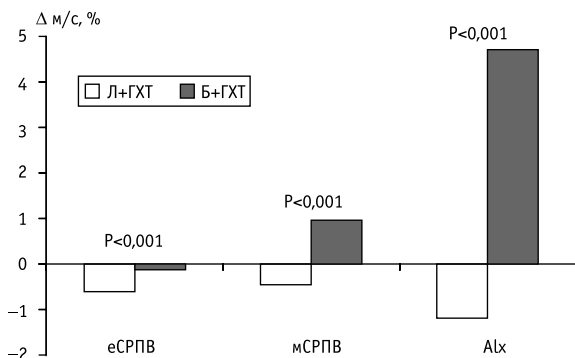


Рис. 5. Изменение показателей упругоэластических свойств артерий (Д) в группах

Оценка переносимости. Терапия хорошо переносилась. Частота появления побочных эффектов в группе Л+ГХТ составила 28,1%. В группе Б+ГХТ побочные реакции наблюдались у 10 (37%) пациентов.

Наше исследование подтвердило, что различные антигипертензивные препараты обеспечивают различное снижение центрального САД и влияние на упругоэластические свойства артерий при одинаковом снижении офисного АД. Исследование ASCOT показало, что терапия амлодипином при одинаковом с ателололом снижении уровня плечевого АД, оказалась более эффективной в снижении центральных САД и пульсового АД.

В последнее время появляется все больше исследований, в которых изучается воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на упругоэластические свойства артерий и центральное АД, хотя о том, что БРА более эффективны в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, сообщалось уже давно (исследования LIFE, MOSES, RENAAL, IDNT). Логично предположить, что препараты, которые снижают среднее АД и обладают ва-

зодилатирующими свойствами (БРА), могут улучшить эластичность артерий. Но в экспериментах было показано, что блокада рецепторов ангиотензина связана с ремоделированием крупных и мелких артерий, что обусловлено конкретными механизмами: противовоспалительное действие и предупреждение связывания $\alpha 5\beta 1$ -интегрина с фибронектином [14]. Это ведет к снижению жесткости артерий независимо от влияния на уровень АД. У крыс с АГ, которые находились на низкокалорийной диете, низкие дозы валсартана снижали уровень цСАД, не снижая при этом уровень АД [8]. G. London и соавт. и E. Agabiti-Rosei и соавт. сообщают, что блокада рецепторов ангиотензина-II улучшает или даже нормализует структуру резистентных сосудов и снижает отражение пульсовой волны [2, 12]. Y. Matsui и соавт. показали, что комбинация олмесартан+азелнидипин, независимо от степени снижения АД, вызвала более выраженное снижение эСРПВ по сравнению с олмесартан+ГХТ [6]. Исследование EXPLOR продемонстрировало, что назначение комбинации валсартан+амлодипин при эквивалентном снижении уровня плечевого АД приводит к более выраженному снижению цСАД и Ах, чем применение комбинации ателолол+амлодипин [3]. Эта разница сохраняется и после стандартизации по ЧСС. Некоторые авторы, например Y. Matsui, связывают эти различия в основном с изменением тонуса артерий: вазодилатация имеет благоприятное воздействие на конфигурацию пульсовой волны [6]. Очевидно, что бета-блокаторы не влияют на тонус артерий или же могут увеличить его, либо в сочетании с антагонистами кальция обеспечивают менее выраженную вазодилатацию, чем БРА. Поэтому добавление антагонистов кальция в наше исследование не повлияло на эффективность β -блокаторов в снижении цСАД или дополнительной сердечной нагрузки, вызванной ранним суммированием прямых и отраженных пульсовых волн.

Выводы

1. Обе схемы лечения оказались эффективными в плане снижения офисного АД. А это означает, что при назначении агрессивной антигипертензивной терапии мы можем достичь целевого уровня АД в большинстве случаев у пациентов с неосложненной умеренной и тяжелой АГ.

2. В группе Л+ ГХТ в отличие от Б+ ГХТ мы наблюдали достоверное снижение дневного пульсового АД и дневной вариабельности САД по данным амбулаторного мониторинга, что может оказывать положительное влияние на прогноз у таких пациентов.

3. На фоне равнозначного снижения уровня АД по данным амбулаторного мониторинга терапия Л+ГХТ привела к более выраженному снижению цСАД, улучшению упругоэластических свойств артерий, а также нейтрализовала негативное влияние повышения ЧСС и Ах на снижение цСАД.

4. Комбинация Л+ГХТ в отличие от Б+ГХТ обладает выраженными урикозурическими свойствами, которые более отчетливо прослеживались у пациентов с исходным увеличением уровня мочевой кислоты. Это означает,

что подобное сочетание можно рекомендовать пациентам с нарушениями метаболизма пуринов.

5. В течение 6 мес наблюдения оба режима терапии хорошо переносились, хотя частота побочных эффектов была 1,3 раза ниже в группе Л+ГХТ.

Список литературы

1. 2013 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. 2013 Oct; 31(10):1925–1938.
2. Agabiti-Rosei E. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodeling / Agabiti-Rosei E., Heagerty A.M., Rizzoni D. // J. Hypertens. 2009; 27: 1107–1114.
3. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study / Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S.; EXPLOR Trialist Group // Hypertension. 2010; 55: 1314–1322.
4. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol / Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Rodríguez-Sánchez E., Castaño-Sánchez Y., de Cabo-Laso A., Sánchez-Salgado B., Rodríguez-Martín C., Castaño-Sánchez C., Gómez-Sánchez L., García-Ortiz L. // BMC Public Health. 2010 Mar 18;10:143.
5. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study / Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V., Marchionni N., Di Bari M., Devereux R.B., Masotti G., Roman M.J. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008 Jun 24; 51 (25):2432–2439.
6. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients / Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F., Ishikawa J., Miyashita H., Shimada K., Kario K. // Hypertension. 2009; 54: 716–723.
7. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: A multicenter, randomized, double-blind study. / Redon J., Pascual-Izuel J.M., Rodilla E., Vicente A., Oliván J., Bonet J., Torguet J.P., Calaforra O., Almirall J. // Blood Press. 2013 Sep 23. [Epub ahead of print].
8. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet. / Labat C., Lacolley P., Lajemi M., de Gasparo M., Safar M.E., Benetos A. // Hypertension. 2001; 38: 439–443.
9. Greenwald S. Pulse pressure and arterial elasticity / Greenwald S. // Q. J. Med. 2002; 95: 107–112.
10. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate / Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: 705–713.
11. Kario K. Early morning risk management in hypertension / Kario K. // London: Science press, 2004.
12. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 92–99.
13. Panjra G. Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? / Panjra G., Messerli F. // Prog. Cardiovasc. Dis. 2006; 49: 76–87.
14. Selective reduction of central pulse pressure under angiotensin blockage in SHR: role of the fibronectin – 65k1- integrin complex. / Kakou A., Bézie Y., Mercier N., Louis H., Labat C., Challande P., Lacolley P., Safar M.E. // Am. J. Hypertens. 2009; 22: 711–717.
15. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics / N.-Jersy: Humana Press, 2001.
16. Williams B. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT / Williams B., O'Rourke M. // J. Hum. Hypertens. 2001 Aug;15 Suppl 1: S69–73.

Порівняння ефективності комбінацій лозартан+гідрохлоротіазид і бісопролол+гідрохлоротіазид у пацієнтів з помірною та важкою артеріальною гіпертензією: результати 6-місячного дослідження ЕЛІЗА

Г.Д. Радченко, Ю.Н. Сіренко, О.О. Торбас, С.Н. Кушнір, А.С. Доброход

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – порівняти антигіпертензивний ефект, вплив на метаболізм і жорсткість артерій комбінацій лозартан (Л) 100 мг+гідрохлоротіазид (ГХТ) 25 мг або бісопролол (Б) 10 мг+ГХТ 25 мг. Особливу увагу приділяли змінам показників жорсткості артерій.

Матеріали і методи. У дослідження включали пацієнтів з рівнем систолічного/діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) 173,3±1,7/98,4±1,2 мм рт. ст. 59 пацієнтів було рандомізовано у групи Л+ГХТ (n=32) або Б+ГХТ (n=27). Якщо не вдавалось досягти цільового рівня АТ через 1 міс терапії, то до схеми лікування додавали амлодипін і доксазозин (через 3 міс). На початку

дослідження і після 6 міс терапії оцінювали індекс маси тіла, рівні офісного та амбулаторного АТ, швидкість розповсюдження пульсової хвилі (a.carotis – a.femoralis (еШРПХ) і a.radialis (мШРПХ)), проводили також неінвазивне вимірювання центрального САТ (цСАТ), аналіз відображеної пульсової хвилі (АІх), лабораторні аналізи і електрокардіографію.

Результати. Комбінація Л+ГХТ за своєю антигіпертензивною ефективністю була подібна до комбінації Б+ГХТ: через 6 міс лікування цільового рівня офісного АТ було досягнуто у 96,9 і 92,6%, а цільового рівня АТ за даними амбулаторного моніторингу – у 75 і 66,7% пацієнтів відповідно (p=NS). Будь-яка ефективна комбінація препаратів при зниженні рівня АТ сприяла значному зниженню цСАТ. У групі Л+ГХТ зниження цСАТ виявилося достовірно більше ($-23,0 \pm 2,3$ проти $-15,4 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), що привело до досягнення рівня цСАТ на 6,5 мм рт. ст. нижче, ніж у групі Б+ГХТ, незважаючи на еквівалентну ефективність у зниженні брахіального АТ. Комбінація Л+ГХТ достовірно не вплинула на показники жорсткості артерій, хоча у групі Б+ГХТ спостерігалось достовірне збільшення АІх. Ми виявили відмінності в ДеСРПВ, ДмСРПВ і ДАІх між групами на користь терапії Л+ГХТ.

Висновки. На фоні еквівалентного зниження рівня АТ за даними амбулаторного моніторингу терапія Л+ГХТ більш виражено знижувала цСАТ, справляла більш позитивний ефект на показники СРПВ і нейтралізувала негативний вплив підвищення ЧСС і АІх на зниження цСАТ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, центральний артеріальний тиск, жорсткість артерій.

Comparative effectiveness of fixed dose combination losartan + hydrochlorthiazide versus bisoprolol+hydrochlorthiazide in patients with moderate-to-severe arterial hypertension: results of 6-month ELIZA trial

A.D. Radchenko, Y.N. Sirenko, E.A. Torbas, S.N. Kushnir, A.S. Dobrokhod

SUMMARY. The aim of study was to compare antihypertensive efficacy, influence on metabolism and arterial stiffness of treatment based on two combinations losartan (L) 100 mg+hydrochlorthiazide (HCT) 25 mg or Bisoprolol (B) 10 mg+HCT 25 mg. A special attention was paid to changes of arterial stiffness patterns.

Materials and methods. The study included patients with systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) $173.3 \pm 1.7/98.4 \pm 1.2$ mmHg, 59 patients were randomized to A+HCTZ (n=32) or B+HCTZ (n=27) groups. If target blood pressure was not achieved at 1 month the amlodipine and doxazosine (after 3 month) were added. Body mass index, office and 24-h ambulatory blood pressure, pulse wave velocity (a.carotis – a.femoralis (СРПВЕ) and a.radialis (СРПВМ)), noninvasive central SBP (cSBP) measurements, pulse wave analysis (АІх), laboratory analysis, ECG were done baseline and on 6-month treatment.

Results. L+HCT based treatment was as antihypertensive effective as combination B+HCT based therapy: the target office BP was achieved in 96.9 and 92.6% and target 24-h BP – in 75 and 66.7% (p=NS) at 6 month respectively in L+HCT and B+HCT groups. Any effective due to BP decreasing treatment led to significant cSBP lowering. L+HCT based therapy decreased cSBP significantly more (-23.0 ± 2.3 vs -15.4 ± 2.9 mmHg; $p < 0.05$) and led to achieving on 6.5 mmHg less cSBP than B+HCT, in spite of equal brachial BP lowering. L+HCT did not change significant arterial stiffness patterns, but B+HCT significantly increased АІх. We noted differences in ДеСРПВ, ДмСРПВ and ДАІх between groups in favour of L+HCT.

Conclusion. Finally, with equal decreasing office and 24-h BP, L+HCT decreased more significantly cSBP, more positive influenced on СРПВ and diminished negative effect of HR decreasing on АІх and cSBP.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, central blood pressure, arterial stiffness.

Адрес для переписки:

Анна Дмитриевна Радченко
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад.Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5

Л.Г. Воронков

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста

Как известно, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) повышается пропорционально возрасту – от 1–3% среди лиц 50 лет до 8–14% в когорте людей старше 70 лет. По данным эпидемиологических исследований приблизительно у половины пациентов с ХСН возраст превышает 70 лет. Эти пациенты являются более «проблемными» для клиницистов, о чем свидетельствует худшая выживаемость среди таких больных и более высокие показатели частоты и продолжительности их госпитализаций в сравнении с более молодыми пациентами. На долю лиц старше 70 лет приходится приблизительно 2/3 всех койко-дней по поводу ХСН. Указанная ситуация в определенной мере связана с недоучетом многими врачами особенностей патогенетических механизмов, диагностики и лечения ХСН в пожилом возрасте.

Особенности ХСН в возрасте старше 70 лет определяются тремя кардинальными факторами, к которым относятся: 1) присущие старению специфические физиологические изменения сердечно-сосудистой системы; 2) характерные для пожилого возраста физиологические изменения других органов и систем; 3) присущие пожилому возрасту сопутствующие заболевания и расстройства. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы во многом предопределяют особенности ХСН в пожилом возрасте.

По мере старения в результате апоптоза постепенно уменьшается количество кардиомиоцитов – приблизительно на 35% между 30 и 70 годами. Вместе с тем компенсаторно возрастает масса каждого кардиомиоцита, в результате чего общий объем этих клеток не изменяется. Не претерпевает существенных изменений и общая масса соединительной ткани в миокарде, однако происходит определенная ее качественная трансформация, которая состоит в возрастании доли коллагена. В результате индекс массы миокарда у людей пожилого возраста без артериальной гипертензии не претерпевает существенных изменений. У лиц старших возрастных групп (75–80 лет) в миокарде начинают определяться амилоидные включения. Левый желудочек (ЛЖ) у пожилых людей в норме приобретает черты концентрического ремоделирования (уменьшение объема полости и увеличение толщины стенок без существенного возрастания массы), что связывают с пропорциональным возрасту возрастанием постнагрузки на сердце вследствие возрастных из-

менений (увеличение жесткости) периферических артерий. На молекулярном уровне наблюдается, прежде всего, снижение активности одного из ключевых ионных насосов – Ca^{2+} АТФазы саркоплазматического ретикула (СР), контролирующей возвращение ионов Ca^{2+} в СР во время релаксации. Хотя снижение синтеза в миокарде протеина Ca^{2+} АТФазы СР выступает как адаптивный механизм энергосберегающей направленности, негативными последствиями снижения активности вышеупомянутого насоса является перегрузка ионами Ca^{2+} цитозоля кардиомиоцита и замедление активной релаксации желудочков.

Основные показатели систолической и насосной функции сердца – фракция выброса (ФВ) ЛЖ, ударный и минутный объем сердца – в процессе нормального старения в состоянии покоя существенно не изменяются. В то же время, вследствие упоминавшихся выше возрастных изменений миокарда на структурном и молекулярном уровнях, отмечается пропорциональное возрасту ухудшение как активного, так и пассивного расслабления ЛЖ. Особенно страдает активная релаксация последнего, о чем свидетельствует снижение приблизительно на 50% раннего наполнения ЛЖ в 70-летнем возрасте сравнительно с 30-летним, что сопровождается соответствующей реверсией (<1) соотношения Е/А.

Старение сопровождается пропорциональным возрасту снижением толерантности к физической нагрузке, которое, прежде всего, обусловлено: 1) ограничением хроно- и инотропного резервов сердца вследствие снижения чувствительности миокардиальных бета-адренорецепторов; 2) энергодефицитом миокарда, обусловленным повышением конечно-систолического миокардиального стресса вследствие повышенного артериального сопротивления, а также, возможно, относительной коронарной недостаточностью вследствие уменьшения с возрастом числа капилляров; 3) невозможностью полноценной реализации механизма Франка – Старлинга вследствие: а) указанного выше энергодефицита и б) ограничения диастолической способности (наполнения) ЛЖ.

Указанные выше возрастные изменения, с одной стороны, способствуют более высокой распространенности ХСН среди людей преклонного возраста, с другой – предопределяют существенное возрастание роли диастолической дисфункции в патогенезе сердечной недостаточности у таких больных. Так, сохраненную фракцию

выброса ЛЖ наблюдали в 14,5% всех случаев клинически явной ХСН среди лиц моложе 65 лет, в 32,6% случаев – среди лиц 66–75 лет и в 49,6% случаев – среди пациентов старше 75 лет. Так называемая диастолическая ХСН наблюдается приблизительно у 50% пациентов пожилого возраста, причем в возрасте более 80 лет сохраненная функция выброса ЛЖ отмечается в 70% всех случаев ХСН. Характерной чертой ХСН в пожилом возрасте является увеличение числа больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, что определяется существенной ролью диастолических нарушений в данной группе пациентов.

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН считается эндотелиальная дисфункция. Причинами угнетения при ХСН синтеза эндотелием оксида азота (NO) являются замедление системного кровотока, свободнорадикальный стресс, действие повышенных концентраций ангиотензина II и провоспалительных цитокинов. Отрицательным для течения ХСН следствием дисфункции эндотелия являются ограничения контррегуляторного сосудорасширяющего ответа, активация системного иммунного воспаления, повышение риска внутрисосудистого тромбоза. В последнее время показано, что при ХСН выраженная эндотелиальная дисфункция ассоциируется с весьма низкой (около 20%) 5-летней выживаемостью больных. Отрицательная роль эндотелиальной дисфункции у пожилых больных с ХСН представляется особенно актуальной, учитывая пропорциональное возрасту ухудшение NO – продуцирующей функции эндотелия, а также такую способность физиологического действия оксида азота, как ускорение активного расслабления ЛЖ.

По данным С.Т. Lien et al. (2002), частота сопутствующей патологии среди лиц в возрасте от 65 до 98 лет распределилась таким образом: заболевания опорно-двигательного аппарата (ОДА) с болевым синдромом – 41%, психозомоциональные расстройства (бессонница, депрессия, возбуждение) – 39%, когнитивные расстройства – 35–38% (по различным шкалам оценки), бронхолегочные заболевания – 30%, недостаточное удержание мочи – 29%, цереброваскулярная патология – 26%, гипотиреоидное состояние – 22%, железодефицитная анемия – 14%, сахарный диабет – 10%. Высокий удельный вес сопутствующей патологии в значительной мере определяет особенности диагностики и лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН.

Диагностическая чувствительность таких субъективных признаков СН в состоянии покоя, как пароксизмальная ночная одышка и ортопноэ (соответственно 14 и 38%), у больных пожилого возраста ниже, чем в общей популяции пациентов с ХСН. Причиной этого представляется наличие у многих больных когнитивных нарушений, а также маскировка указанных симптомов действием снотворных средств, которые нередко принимают пациенты. У пожилых пациентов с ХСН также наблюдается более низкая (38%) специфичность такого диагностического признака, как одышка, поскольку последняя характерна также для бронхолегочной патологии и анемии,

довольно часто встречающихся у пациентов этой возрастной категории.

С когнитивными расстройствами связывают и тот факт, что в 14% случаев наличие у пожилых людей объективных клинических признаков застойной СН не сопровождается никакими субъективными жалобами. Лишь 25% таких пациентов госпитализируются по поводу жалоб, типичных для ХСН, однако при этом около половины из них попадают в стационар по другим причинам (неврологические расстройства, падение с травмированием, болезни ОДА, пневмония и т.п.). Учитывая эти данные, следует подчеркнуть необходимость консультирования интернистом практически всех больных преклонного возраста, которые попадают в стационары различного профиля. Наряду с этим по вышеуказанным причинам возрастает роль эхокардиографического исследования как ключевого звена объективизации диагноза ХСН.

Эхокардиография показана всем пациентам пожилого возраста за исключением тех случаев, когда по данным ранее проведенного определения концентрации натрийуретического пептида (НУП) выявлены его низкие значения, свидетельствующие против наличия сердечной недостаточности (для BNP<100, для NT-proBNP<400 пкг/мл). Трактовка результатов ультразвукового исследования сердца должна учитывать возрастные нормы некоторых показателей (например, параметров диастолической функции). Данные эхокардиографического исследования у пациентов пожилого и старческого возраста представляются особенно важными в аспекте дифференциальной диагностики, одышки и нехватки воздуха с учетом более высокой частоты таких состояний, как хроническое обструктивное заболевание легких и ночное обструктивное апноэ.

Главная роль определения концентрации НУП у лиц пожилого возраста, как и у более молодых пациентов, состоит в исключении подозрения на СН при нормальных величинах. При интерпретации повышенных значений BNP либо NT-pro BNP у пожилых следует учитывать такие причины возрастания концентрации циркулирующих НУП, как фибрилляция предсердий, диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе и доклиническая, ренальная дисфункция.

Как известно, действующий стандарт фармакологического лечения систолической ХСН предусматривает применение прежде всего диуретиков, ингибиторов АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторов (ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, а также при наличии показаний – диуретиков, сартанов, ивабрадина, дигоксина.

Ингибиторы АПФ. Данные метаанализа 5 многоцентровых исследований эффективности иАПФ при ХСН и постинфарктной систолической дисфункции ЛЖ свидетельствуют о том, что их редуцирующее влияние на риск смерти, реинфаркта и повторных госпитализаций не зависит от возраста пациентов. В то же время с возрастом повышается достоверность возникновения ассоциированных с приемом иАПФ ортостатической гипотензии и,

в особенности, азотемии и гиперкалиемии. Субанализ многоцентрового исследования ATLAS (1999) показал, что на фоне приема лизиноприла больными в возрасте >70 лет гипотензия наблюдалась приблизительно в 1,5 раза чаще, а азотемия и гиперкалиемия – даже в 2 раза чаще, чем у пациентов до 70 лет (при использовании аналогичных доз). Поэтому необходим особенно тщательный контроль АД и соответствующих лабораторных показателей у больных пожилого возраста при титровании у них иАПФ.

Целевых доз иАПФ у таких больных удается достигать реже, чем у более молодых пациентов. Впрочем, остается неясным, могут ли официально рекомендованные целевые дозы иАПФ рассматриваться как оптимальные для пациентов данной возрастной категории – ведь указанные рекомендации базируются на данных многоцентровых исследований (SOLVD Treatment, VeFT II, ATLAS) с участием пациентов, средний возраст которых был существенно меньшим – в пределах 61 года – 64 лет.

Бета-адреноблокаторы. Именно с внедрением препаратов данного класса в практику лечения ХСН связывают наиболее значимый прогресс в улучшении долгосрочной выживаемости больных, что подтверждено результатами нескольких соответствующих метаанализов. Известно, что до последнего времени к препаратам данной группы, официально рекомендованным для применения у больных с ХСН, принадлежали лишь карведилол, бисопролол и специальная ретардная форма метопролола-сукцината (CR/XL). Действующие рекомендации относительно назначения именно этих препаратов больным с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ базируются, главным образом, на убедительных результатах 4 масштабных многоцентровых исследований – USCP и COPENICUS (карведилол), CIBIS-II (бисопролол), MERIT-HF (метопролол CR/XL). В них было продемонстрировано, что добавление указанных ББ к базисной терапии иАПФ и диуретиком и их последующий длительный прием (от 6 до 21 мес) снижает риск смерти таких пациентов на 34–65%, риск госпитализаций – на 18–27%. В то же время средний возраст больных, участвовавших в указанных исследованиях, колебался от 58 (USCP) до 64 лет (MERIT-HF), что вызывает определенные сомнения относительно корректности автоматической экстраполяции полученных результатов на старшую (>70 лет) возрастную группу пациентов. Несмотря на публикацию результатов исследований, в которых сообщалось об адекватной клинической переносимости продолжительной бета-адреноблокады, в частности с помощью карведилола, большинством пациентов старших возрастных категорий с ХСН, не было проведено специально спланированное многоцентровое исследование, что способствовало консерватизму врачей относительно назначения ББ лицам пожилого возраста с ХСН.

Ситуация изменилась после завершения мультицентрового исследования SENIORS, специально направленного на изучение влияния нового ББ небиволола на клинический прогноз ХСН у пациентов в возрасте более 70 лет. Выбор данного препарата для проведения подоб-

ного исследования представляется не случайным, если принять во внимание следующие особенности его фармакологического действия.

1. Наивысшая β_1 -селективность среди всех ББ, используемых сегодня в клинической практике. Так, соотношение степени блокирования β_1 - к β_2 -рецепторам для небиволола составляет 288–293 против 26 для бисопролола, 25 – метопролола, 15 – атенолола, 1,9 – пропранолола. Учитывая существенный процент бронхообструктивной патологии при ХСН, эта характеристика небиволола представляется достаточно важной с позиций безопасности его применения у данной категории пациентов.

2. Способность увеличивать синтез клетками эндотелия оксида азота. Это свойство небиволола создает предпосылки для нормализации эндотелиальной функции, ухудшение которой, как упоминалось выше, характерно как для синдрома ХСН, так и для процесса старения в целом. По данным, полученным нами совместно с Н.Г. Липкан, 12-недельное применение небиволола у больных с ХСН с ФВ ЛЖ <40% сопровождалось достоверным возрастанием степени прироста диаметра плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией как маркера эндотелий-зависимой вазодилатации. Параллельно наблюдали (совместно с проф. Т.И. Гавриленко и сотр.) существенное (приблизительно в 2 раза) снижение концентрации циркулирующего TNF- α – показателя системного иммуновоспалительного ответа, тесно ассоциированного при ХСН с эндотелиальной дисфункцией.

НО – стимулирующий потенциал небиволола представляется также полезным с позиций преодоления с его помощью нарушений релаксации ЛЖ, роль которых при ХСН в пожилом возрасте, как уже упоминалось, существенно возрастает.

В исследование SENIORS вошли 2128 больных с ХСН в возрасте от 70 лет (в среднем – 76,1 года), более трети из которых имели относительно сохраненную (>35%) ФВ ЛЖ. Пациенты были разделены на две приблизительно равные группы, в одной из которых в дополнение к стандартному лечению ХСН, основу которого составляли диуретик и иАПФ, добавляли небиволол (1067 больных), во второй – плацебо (1061 больной). Небиволол титровали начиная с дозы 1,25 мг в сутки, увеличивая в течение 16 нед до целевой дозы 10 мг (чего удалось достичь у 64,5% больных). В конце продолжительного наблюдения (в среднем 21 мес) основной показатель – количество случаев смерти или госпитализаций в связи с сердечно-сосудистой патологией – оказался на 14% ниже в основной группе, чем в группе плацебо. Это различие было статистически достоверным ($p=0,039$), причем указанное благоприятное влияние небиволола на клиническое течение ХСН не зависело от возраста и степени дисфункции ЛЖ (ФВ < или >35%). Риск внезапной смерти среди больных, которые принимали небиволол, оказался на 38% ниже, чем в группе плацебо. В «младшей» (70–75 лет) группе пациентов с существенно сниженной ФВ ЛЖ (<35%), в которую вошли около 700 больных, степень снижения общей смертности на фоне приема небиволола в сравнении с плацебо составила 38%, что ока-

залось сопоставимым с результатом исследований бисопролола и метопролола CR/XL в исследованиях CIBIS II и MERIT-HF у больных с практически аналогичной выраженностью систолической дисфункции ЛЖ, однако более молодого возраста. Про высокую клиническую переносимость небиволола пациентами пожилого возраста свидетельствовало отсутствие существенного различия в частоте зарегистрированных побочных реакций (за исключением брадикардии) в группах небиволола и плацебо.

Результаты исследования SENIORS обосновывают клиническую целесообразность продолжительной бета-адреноблокады с помощью небиволола у больных пожилого возраста с ХСН независимо от степени дисфункции ЛЖ.

Ивабрадин. Внедрение лекарственного подхода, связанного с применением у пациентов с систолическим вариантом ХСН ингибитора I₁-каналов синусового узла сердца является инновационным для улучшения клинического прогноза таких больных, предложенным в 2010 г. после завершения мультицентрового исследования SHIFT и уже нашедшем свое место в современных клинических рекомендациях. Согласно таковому назначению этого препарата показано с целью снижения риска как госпитализаций по поводу СН, так и смерти от СН пациентам с ФВ ЛЖ < 35% и синусовым ритмом, у которых ЧСС остается не менее 70 в 1 мин на фоне стандартной фармакотерапии ингибиторами АПФ, бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Последний субанализ исследования SHIFT показал, что вышеупомянутое прогноз-модулирующее действие ивабрадина у пациентов старше 65 лет является сопоставимым с таковым у больных более молодого возраста.

Дигоксин. Как известно, продолжительный прием дигоксина существенно не влияет на риск смерти больных с ХСН, однако достоверно снижает частоту повторных госпитализаций по поводу СН, что было доказано в исследовании DIG. Результаты этого исследования также показали, что благоприятное действие дигоксина не зависело от возраста пациентов, но вместе с тем с увеличением возраста повышался риск дигитализационной интоксикации. Последнее обстоятельство объясняют пропорциональным возрасту физиологическим снижением почечной клубочковой фильтрации, приводящим к замедлению элиминации дигоксина. Именно поэтому, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, поддерживающая доза дигоксина у пожилых больных должна составлять 1/4–1/2 от обычной для пациентов молодого и зрелого возраста, а именно 0,0625–0,125 мг/сут.

Диуретики. С применением мочегонных средств у лиц пожилого возраста могут быть связаны определенные клинические проблемы.

1. Меньшая, чем у лиц молодого возраста, эффективность тиазидных диуретиков. Последние малоэффективны при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин и, учитывая пропорциональное возрасту физиологическое снижение СКФ, применение тиазидов в пожилом

возрасте в качестве монотерапии является менее целесообразным, чем у больных более молодого возраста.

2. Более существенный риск гипотензии и азотемии на фоне активного диуреза, вызванного применением петлевых диуретиков. В связи с этим не рекомендуется начинать лечения этими препаратами с высоких доз, а в процессе лечения следует обязательно контролировать уровень артериального давления и креатинина плазмы крови.

3. Недостаточное удержание мочи примерно у 1/3 пациентов пожилого возраста. Это предусматривает возможность катетеризации мочевого пузыря на период наиболее активной диуретической терапии.

4. Возможность наличия у пожилых мужчин выраженной гипертрофии предстательной железы, в том числе и ранее не диагностированной, что требует консультации уролога и, при необходимости, временной катетеризации мочевого пузыря на период активного диуреза.

Учитывая в большинстве случаев недостаточную приверженность пожилых пациентов к терапии, высокую вероятность возникновения или обострения сопутствующей патологии и повышенный риск побочных эффектов препаратов, такие больные нуждаются в повышенном диспансерном внимании. Последнее предусматривает:

а) регулярные повторные осмотры; б) патронажные визиты медсестры; в) сотрудничество врача с родственниками пациента. Ныне активно внедряемый в европейских странах и в США мультидисциплинарный подход к курации пожилых больных с ХСН в амбулаторных условиях, предусматривающий мониторинг их клинического состояния, медсестринскую опеку и регулярные амбулаторные визиты для оценки состояния и проведения реабилитационных мероприятий с участием различных специалистов (кардиолог, фармацевт, психолог, специалист по физическим тренировкам и др.), позволяет улучшить качество жизни таких пациентов и снизить потребность в повторных госпитализациях.

Список литературы

1. Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты). – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
2. Коркушко О.В. Особенности тканевого кислородного обмена у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 3. – С. 5–26.
3. Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. Nebivolol: a third-generation β -blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial α_2 -adrenergic receptor mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 677–687.
4. Cacciatore F., Calabrese C., Varrichi M. The Observatorio Geriatrico Campano Study Group. Congestive heart failure and cognitive impairment in older population // J. Amer. Ger. Soc. – 1998. – Vol. 46. – P. 1343–1348.
5. Cleland J.G.F., Clark A.L. Has the survival of the heart failure population changes? Lessons from trials // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1128–1198.

6. Cline C. Heart failure in elderly / In.: Tailoring Heart Failure Therapy. Eds: Willenheimer R., Swedberg K. – London, Martin Dunitz, 2003. – P. 15–30.
7. Ficher D., Rossa A., Landmesser U.U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transpantation, or death // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 65–69.
8. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
9. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Europ. Heart. Journal.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225.
10. Ganau A., Saba P.S., Roman M.J. et al. Ageing induces left ventricular concentric remodeling in normotensive subjects // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1818–1822.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J* doi: 10, 1093 eurheartj/ehs104.
12. Kitzman D., Scholz D., Hagen P. et al. Age-related changes in normal human heart during the first ten decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old // *Mayo Clin. Proc.* – 1988. – Vol. 63. – P. 130–146.
13. Kitzman D.W. Why is diastolic heart failure in older patients the cardiologist's enigma? // *Dialogues in Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 6. – P. 995–1003.
14. Lien C.T., Gillespie N.D., Struthers A., Mc Murdo M. et al. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2002. – Vol. 38. – P. 806–813.
15. Lye M. Heart failure in the elderly: a diastolic problem // *Europ. J. Heart Failure.* – 2000. – Vol. 2. – P. 133–136.
16. Manzano L., Escobar C., Cleland J.G.F. et al. Diagnosis of elderly patients with heart failure // *Europ. J. Heart. Failure.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1097–1103.
17. O'Keefe S.T., Lue M. Heart failure in the elderly: the same syndrome as in the clinical trals? In.: Mc Murray J.M., Cleland J.G.F. ed. Heart failure in clinical practice. London: Martin Dunitz, 1996, p. 47–71.
18. Olivetti G., Melissari M. Capasso I.M. et al. Cardiomypopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 68. – P. 1560–1568.
19. Oxenham H., Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure // *Europ. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P. 427–434.
20. Philbin E.F. Factors determining angiotensin-converting enzyme underutilisation in heart failure in a community setting // *Clin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 103–108.
21. Rich M.W., Beckham V., Witttenberg C. et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1190–1195.
22. Rich M.W., Mc Sherry F., Williford W.O. et al. Effect of age on mortality, hospitalisations and response to digoxin in patients with heart failure the DIG study // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 806–813.
23. Sweedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo -controlled trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.
24. Tavazzi L., Sweedberg K., Komajda M. et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study // *Europ. J. Heart Failure.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1296–1303.
25. Vanhoutte P.M. Ageing and endothelial dysfunction // *Europ. Heart J. Suppl.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. A). – P. A8–A17.
26. Voronkov L., Lipkan N., Gavrilenko T., Mhitaryan L. Nebivolol in chronic heart failure: the effect on systemic inflammation and oxidative stress // *Europ. J. Heart Failure.* – 2003. – Vol. 2. – P. 120.
27. Wolinsky F.D., Smith D.M., Stump T.E. et al. The sequelae of hospitalisation for congestive heart failure among older adults // *J. Amer. Ger. Soc.* – 1997. – Vol. 45 (5). – P. 558–563.

Адрес для переписки:

Леонид Георгиевич Воронков
ГУ НМЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»
03153, Киев, ул. Народного ополчения, 5

УДК 616.12-008.331.1-053.9

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния

АННОТАЦИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) в старости не только наиболее распространенная хроническая патология, но и наиболее существенный фактор риска, значимость которого с возрастом неуклонно нарастает, определяя в значительной мере пандемический рост частоты сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, деменции сосудистого и альцгеймеровского типа. Наряду с изолированной систолической гипертензией, удельный вес которой в структуре АГ прогрессивно растет с возрастом и которая наблюдается примерно у 2/3 пациентов старше 60 лет и у 75% – старше 75 лет, для гериатрического контингента характерны особые формы АГ, такие как псевдогипертензия, ортостатическая, клиноортостатическая, высокая частота офисной и маскированной АГ. Наряду с гипертензивными состояниями в старости, особенно в условиях коморбидности, растет частота гипотензивных состояний – постпрандиальной и постуральной гипотензии, сопряженных с дополнительным риском заболеваемости и смертности, нуждающихся в реализации специфических методов диагностики и лечения.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, гипотензивные состояния, гипертензивные состояния, пожилой возраст.

Глобальной демографической тенденцией современного мира является постарение населения с его неотвратимыми медико-социальными последствиями. И центральное место занимает рост заболеваемости, коморбидности с доминирующей ролью сердечно-сосудистой патологии как фактора формирования высокого уровня смертности и инвалидизации. Пандемические масштабы АГ, ее первостепенное значение как фактора риска кардиоваскулярной патологии определяют непреходящий интерес к проблеме. Возрастное повышение артериального давления (АД) и распространенности артериальной гипертензии (АГ) на поздних этапах онтогенеза в наибольшей мере ответственно за формирование этих трендов [17].

Повышение АД рассматривается как облигантный признак старения, определяющий превалирование «гипертензивных» лиц в гериатрическом контингенте. Согласно данным Фремингемского исследования у нормотензивных мужчин и женщин в 55-летнем возрасте риск развития гипертензии по достижении 80 лет составит соответственно 93 и 91%, т.е. у большинства (у 90%) она разовьется на протяжении 25 лет оставшейся прогнозируемой продолжительности жизни [27, 68]. Рост заболеваемости АГ с возрастом отличает универсальность –

этот феномен присущ всем расам, этническим и половым группам. Наиболее отчетливый прирост распространенности АГ в возрасте старше 60 лет, где АГ регистрируется в 2 раза чаще, чем в 40–59 лет. После 65 лет, т.е. в пенсионном возрасте, в большинстве развитых стран гипертензия наблюдается более чем у 2/3 населения [17]. Согласно данным официальной статистики, более половины «гипертензивных» лиц в Украине – именно лица пенсионного возраста [4].

Хорошо известна неоднозначность динамики переменных АД и возраста. Если повышение систолического АД осуществляется однонаправленно (повышение в диапазоне 30–84 лет и более), то диастолическое АД отличает нелинейная разнонаправленная динамика: повышение – вплоть до 50 лет, снижение – начиная с 60 лет. Результатом таких противоположных тенденций динамики систолического и диастолического АД является значительное возраст-зависимое увеличение пульсового АД [2, 22].

В основе возрастного повышения АД лежит сложный многокомпонентный процесс, в значительной мере определяемый взаимодействием генетических и внешне-средовых факторов, где весьма значительны влияния таких компонентов образа жизни, как диетические предпочтения, в том числе и повышенное потребление соли,

снижение физической активности, психологический стресс и др. [37, 48, 54]. Необходимо отметить и обратную тенденцию, присущую гериатрическому контингенту, – снижение АД с возрастом среди определенных категорий населения. Низкий уровень АД ассоциируется с такими возраст-зависимыми заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и иные формы деменции, онкологическая и выраженная кардиальная патология [26, 61].

Весьма существенны половые различия в возрастной динамике распространенности АГ: у женщин она меньше до рубежа 45 лет, сходна с таковой у мужчин в диапазоне 45–64 года и значительно выше в возрасте старше 65 лет [2, 46]. В процессе старения неуклонно повышается степень тяжести АГ. Так, после 60 лет у большинства женщин регистрируется 2-я степень АГ, или же они получают антигипертензивную терапию [16, 41]. Гипертензия у женщин характеризуется и большими трудностями в контроле АД [32].

АГ как фактор риска в старости. Участие повышенного АД в формировании суммарного риска кардио- и цереброваскулярных осложнений и преждевременной смертности с возрастом увеличивается. Повышенное систолическое и пульсовое давление в старости выступает центральной детерминантой риска сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность, сосудистая деменция и деменция альцгеймеровского типа) и смертности [22, 72]. Повышенное пульсовое давление, которое, как и систолическое, растет с возрастом и обусловлено в значительной мере повышенной жесткостью магистральных артерий эластического типа, при значениях 60 мм рт. ст. у лиц старшего возраста учитывается как фактор для стратификации общего кардиоваскулярного риска [6]. В условиях высокого систолического АД у пожилых и старых больных прогностическое значение диастолического АД инвертируется – низкие его величины отражают дополнительный риск. Хотя уровень систолического и диастолического АД предсказывает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), риск нарастает пропорционально систолическому давлению и наиболее высок при изолированной систолической гипертензии (ИСГ) [47]. Имеется различие в соотношении роли абсолютного/относительного риска: если абсолютный риск неуклонно увеличивается, то относительный, напротив, уменьшается пропорционально возрасту [50]. Возрастная полиморбидность и низкий уровень здоровья старых пациентов определяют неоднозначные зависимости между уровнем АД и показателями заболеваемости и смертности. В ряде проспективных исследований (Датское, Хельсинкское, Лейденское) получена зависимость J-типа между смертностью в старческом возрасте и уровнем АД, особенно диастолического. Поскольку речь идет об очень старых людях (старше 75–80 лет) с высоким уровнем коморбидности и низким уровнем здоровья, это частично объясняется низким уровнем АД у лиц с выраженной хронической патологией либо селективностью когорты гипертензивных лиц, формирующейся в результате феномена дифференциальной смертности [26].

Возраст и АГ являются центральными факторами риска фатального инфаркта миокарда. Согласно статистике American Heart Association (АНА), 83% смертей в связи с заболеваниями коронарных артерий приходится на лиц 65 лет и старше [19]. Частота развития инфаркта миокарда существенно выше у гипертензивных лиц старшего возраста по сравнению с нормотензивными [27].

Хотя АГ выступает наиболее значимым фактором риска большого круга патологий, однако наиболее тесная зависимость отмечена в отношении хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта, что имеет строгое патофизиологическое обоснование. В частности, рост распространенности ХСН и фибрилляции предсердий связан с постарением населения и высокой частотой АГ в старших возрастах. Неутешительные прогнозы в отношении их дальнейшего драматического роста общепризнаны [34, 38]. Уже данные конца прошлого столетия свидетельствуют о первостепенном значении АГ в развитии ХСН: на нее приходится в структуре популяционного атрибутивного риска 59% у женщин и 39% у мужчин (для сравнения для инфаркта миокарда эти цифры составляют соответственно 12 и 34%) (D. Levy et al., 1994). Все возрастающее внимание к ХСН с сохраненной фракцией выброса определяется чрезвычайно высокой частотой ее в связи со старением популяций: распространенность диастолической дисфункции значительно выше, чем систолической среди лиц старших возрастов, и первостепенную роль вновь-таки играет АГ [45, 62].

Результаты The Prospective Studies Collaboration, в котором проанализирована информация о более чем 1 млн взрослых индивидуумов, свидетельствуют о тесной связи между АД и скорректированной по возрасту смертностью от инсульта, который нарастал начиная от систолического АД 115 мм рт. ст. и диастолического – 75 мм рт. ст. в возрастном диапазоне от 40 до 89 лет [59].

Заболеваемость и распространенность деменции драматически нарастает в старших возрастных группах населения. Гипертензия выступает важным фактором риска не только сосудистой, но и деменции альцгеймеровского и смешанного типа [63]. В исследовании COGNIPRES, включавшем гипертензивных пациентов старше 60 лет, было установлено значение неадекватного контроля повышенного АД как фактора более выраженного и быстрого снижения когнитивных функций [74]. Изучение влияния антигипертензивной терапии в рандомизированных исследованиях продемонстрировало неоднозначные результаты, по-видимому, в том числе связанные с различиями применяемых препаратов в возрастных группах, наличием предшествующего инсульта либо транзиторной ишемической атаки (ТИА). Активное лечение в исследованиях Syst-Eur и PROGRESS ассоциировалось со снижением частоты развития деменции на 50 и 19% соответственно [56, 58]. У пациентов старше 80 лет (HYVET-COG) лечение, основанное на индапамиде и его комбинации с перидоприлом, было сопряжено со снижением развития деменции на 14%, однако результаты оказались недостоверными по сравнению с плацебо [33]. В то же время исследование SCOPE не выявило существ-

венных различий в отношении когнитивных функций у пациентов в возрасте 70–89 лет, принимавших кандесартан, по сравнению с группой плацебо [14].

И АГ, и собственно возраст оказывают негативное влияние на морфофункциональное состояние почек. Среди лиц с хроническим заболеванием почек, определяемым как снижение скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин·1,73 м² и ниже, преобладают пожилые и старые люди – возраст 75% больных составляет 65 лет и старше [36]. В свою очередь, именно повышенное систолическое АД выступает независимым предиктором снижения функции почек у пациентов с ИСГ [13].

Масштабы проблемы АГ в старости были резюмированы в Экспертном консенсусе по гипертензии у пожилых [7]. Задекларировано, что повышенное АД является в старости наиболее существенным фактором риска: 69% больных с инфарктом миокарда, 77% с инсультом, 74% с сердечной недостаточностью – это лица с АГ. Наряду с нарушением ритма сердца (фибрилляция предсердий, внезапная кардиальная смерть) и хроническим заболеванием почек, АГ – важный фактор развития и сахарного диабета у больных старших возрастов. Спектр последствий АГ распространяется на заболевания периферических артерий (включая аневризму брюшного и грудного отдела аорты, расслоение аорты, окклюзионные заболевания периферических артерий), офтальмологическую патологию (гипертензивная ретинопатия, окклюзия ретинальной артерии, возраст-зависимые макулодистрофия и неоваскулярная макулодистрофия).

Изолированная систолическая гипертензия. Крайним выражением неоднаправленной динамики переменных АД с возрастом, выражающейся в диспропорциональном повышении систолического и пульсового АД, выступает ИСГ – повышение исключительно систолического АД (140 мм рт. ст. и выше) на фоне нормальных значений диастолического (менее 90 мм рт. ст.). ИСГ – несомненная прерогатива гериатрического контингента: ее удельный вес в структуре АГ прогрессивно растет с возрастом и наблюдается примерно у двух третей пациентов старше 60 лет и у 75% – старше 75 лет [47].

Центральное место в формировании систолического профиля АД с возрастом в целом принадлежит снижению податливости и повышению ригидности магистральных сосудов эластического типа, прежде всего аорты. Ранее причину усматривали в сниженной растяжимости на пике изгнания, так называемом гемодинамическом ударе [5]. Достижением последних десятилетий является установление роли возвратной пульсовой волны в формировании повышенного систолического АД. В норме возвратная волна, направленная в диастолу от периферии к сердцу, обеспечивает демпфирование пульсового кровотока и поддержание диастолического АД. С нарастанием жесткости артерий увеличивается скорость пульсовой волны, и возврат отраженной волны приходится на фазу систолы. В результате, наслаиваясь на первичную (направленную от сердца), возвратная волна приводит к повышению систолического АД и снижению диастолического [75].

Важную роль в формировании особенностей клинического течения заболевания в пожилом и старческом возрасте играют нарушения со стороны механизмов долгосрочной и краткосрочной регуляции АД – это барорефлекторный контроль, симпатическая регуляция, почечные механизмы, состояние ренин-ангиотензиновой системы, оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, гормонорецепторные отношения и др. [1, 3, 31, 48].

ИСГ ассоциирует с повышением кардиоваскулярной смертности – в 1,8 раза у мужчин и в 4,7 раза у женщин. В возрасте 60–69 лет повышение систолического АД на каждые 1 мм рт. ст. увеличивает смертность на 14%. Характерно, что и непосредственно артериальная жесткость выступает независимым прогностическим параметром у больных с ИСГ [11].

Следует отметить, что ИСГ не рассматривается как самостоятельная нозология. Более того, ее наличие не исключает вторичный характер гипертензии – диспропорциональное повышение систолического АД, обусловленное повышением ригидности крупных артерий, может наблюдаться и при симптоматических гипертензиях. Степень тяжести ИСГ устанавливается согласно общепринятым критериям по уровню систолического АД.

Дифференциальная диагностика АГ в старости. При всем своеобразии патогенеза и особенностях клинического течения АГ в старости основные положения диагностики и контроля повышенного АД распространяются на все возрастные группы, что относится прежде всего к дефиниции уровней АД.

Задачами диагностического поиска при выявлении повышенного АД являются:

- установление АГ как таковой и ее тяжести, при этом обращается внимание на нижеобсуждаемые специфические для старости феномены;

- диагностика первичной и вторичной АГ. Необходимо акцентировать внимание на росте частоты симптоматических гипертензий в старости, в структуре которых у лиц пожилого и старческого возраста наибольший удельный вес имеют первичный гиперальдостеронизм и реноваскулярная гипертензия атеросклеротического генеза. Реальные масштабы распространенности симптоматических гипертензий в популяции остаются неизученными;

- оценка суммарного риска. Сам по себе возраст, АГ, а также метаболический синдром и другие факторы риска, такие как кардиocereбральные заболевания атеросклеротического генеза, демонстрирующие драматический рост с возрастом, определяют принадлежность большинства пациентов к группам высокого и очень высокого риска.

Особые состояния, ассоциированные с АГ и присущие именно пациентам старших возрастных групп, требуют специального обсуждения.

Псевдогипертензия, иначе описываемая как феномен несжимаемого пульса, характеризуется завышением значений систолического и диастолического давления при измерении непрямими методами по сравнению с инвазивным внутриаrтериальным измерением. Ее развитие связывают с гипертрофией и медиасклерозом артерий преимущественно у старых пациентов с атеросклероти-

ческими заболеваниями, сахарным диабетом, почечной недостаточностью [40]. Разграничивают псевдогипертензию и эффект псевдогипертензии. В первом случае речь идет о завышении тяжести реальной АГ, во втором – о ложной диагностике АГ у нормотензивных лиц. Ошибка измерений при псевдогипертензии колеблется в широком диапазоне и может достигать 100 мм рт. ст. О псевдогипертензии можно думать при очень высоких значениях АД (особенно диастолической АГ, не типичной для старых людей), которые не коррелируют с ожидаемыми изменениями со стороны органов-мишеней и могут сопровождаться асимметрией АД (физиологическая асимметрия не превышает 15 мм рт. ст.).

Для диагностики псевдогипертензии была предложена проба Ослера – регистрация аускультативно над плечевой артерией АД под пальпаторным контролем пульса на лучевой артерии. Проба Ослера, проводимая в рамках программы SHER, позволила оценить ее как положительную в 7,2% (у 243 из 3387 пациентов), чаще среди лиц с АГ с перенесенным инсультом и принимающих антикоагулянты [60, 81].

Следует отметить чрезвычайно высокую вариабельность данных о частоте псевдогипертензии, основанных на сопоставлении результатов пробы Ослера и прямого внутриартериального измерения АД у пожилых пациентов – от низких (порядка 1,5%) до высоких (27–33%). Такой широкий разброс связывают как с характером обследованных групп, так и с реализованными методами непрямого измерения АД. До настоящего времени обсуждается вопрос о правомерности самой пробы Ослера для диагностики псевдогипертензии, т.к. большинство исследователей считают ее недостаточно чувствительной и информативной, ставя под сомнение использование в качестве рутинной процедуры в широкой клинической практике [81]. Также не существует единой точки зрения о значениях допустимых различий в уровне АД, определяемым прямым и косвенным путем.

Предпринимались попытки аппроксимировать результаты по изучению скорости распространения пульсовой волны на наличие ложной гипертензии. В проведенных исследованиях, однако, была установлена определенная зависимость между наличием псевдогипертензии и ускорением пульсовой волны на участке аорта – лучевая артерия, но не на участке аорта – бедренная артерия. До недавнего времени наиболее надежным методом установления псевдогипертензии считалась регистрация истинного уровня АД при его прямом внутриартериальном измерении [18]. В последние годы появилась возможность неинвазивного доплеровского измерения АД. Рекомендуется в качестве скринингового метода прослушивать шумы над брахиальной артерией, поскольку они с высокой частотой обнаруживаются у пациентов с псевдогипертензией [40].

В целом псевдогипертензия, несомненно, остается одной из наиболее неопределенных, неизученных, недооцененных проблем гериатрической гипертензии. Жесткость артериальных стволков, выступающая причинным фактором ее формирования, свидетельствует о связанном с

псевдогипертензией повышенном риске смертности и заболеваемости [65]. Ложная «резистентность к антигипертензивной терапии» чревата неадекватно агрессивным лечением. На необходимость учитывать возможность этой патологии указывают исследования, в которых она была установлена у 7% пациентов с резистентной гипертензией, получавших в среднем 3,7 препарата [40]. Величины истинного и определяемого сфигмоманометром АД могут быть несоизмеримы: у 65-летнего пациента, страдающего системной склеродермией, при определенном сфигмоманометрически АД 240/140 мм рт. ст., интраартериальное давление оказалось равным 107/52 мм рт. ст. [64]. J. David Spence акцентирует внимание на том, что у половины больных в возрасте старше 60 лет с диастолическим АД выше 100 мм рт. ст. в условиях отсутствия признаков поражения органов-мишеней разница между истинным и определяемым внутриартериально давлением обычно составляет около 30 мм рт. ст. и выше. Такие различия в диастолическом давлении могут быть значимы с точки зрения исходов: так, определенное манжеточным методом давление 160/80 мм рт. ст., но равное при внутриартериальном измерении 170/50 мм рт. ст., несет угрозу для миокардиальной перфузии, поскольку кровоснабжение миокарда осуществляется, главным образом, в фазу диастолы [65].

Ортостатическая (постуральная) гипотензия – феномен избыточного снижения АД при переходе в положение ортостаза, устанавливается при разнице в уровне АД, измеренном в положении стоя и сидя, – систолического 20 мм рт. ст. и более, диастолического 10 мм рт. ст. и более. Частота выявления ортостатической гипотензии нарастает с возрастом. Так, G.H. Rutan и соавт. наблюдали ортостатическую гипотензию в 17% случаев в возрастной группе 65–74 года и в 26% – у лиц старше 85 лет [53]. Как и в отношении псевдогипертензии, отмечается широкий диапазон колебаний в частоте регистрации ортостатической гипотензии: фигурируют как низкие (5%), так и крайне высокие (до 60%) значения [51]. Факт выявления клинически значимой ортостатической гипотензии требует проведения специального диагностического поиска. Если острая ортостатическая гипотензия возникает вторично в связи с приемом медикаментов, потерей жидкости либо крови, адреналовой недостаточностью, то в основе хронической формы чаще лежат механизмы, связанные с нарушением автономной регуляции АД. Рекомендуется пошаговый подход с многократными измерениями АД, желательно 24-часовое мониторирование (обязательно после приема пищи), исследование вегетативной нервной системы. Лабораторные и инструментальные исследования в первую очередь ориентированы на исключение нейродегенеративных заболеваний, амилоидоза, диабета, анемии, витаминной недостаточности [21, 24].

Клиническими симптомами, сопряженными с ортостатической гипертензией могут быть головокружения, пресинкопальные и синкопальные состояния, падения. Ортостатическая гипотензия в старости ассоциируется с такими проблемами, как нарушения баланса, падения, церебральная гипоперфузия, транзиторная ишемическая

атака, когнитивные нарушения, острый инфаркт миокарда. Она может быть как асимптомной, так и проявляться атипично – нарушениями походки, состоянием оглушенности [12, 67, 80].

Ортостатическая гипотензия у больных пожилого возраста с АГ сопряжена с дополнительным риском в отношении прогноза заболевания, с ней ассоциирует не только повышенный риск заболеваемости и смертности в связи с синкопальными эпизодами и падениями, но и кардиоваскулярные поражения, латентно протекающие цереброваскулярные заболевания [40, 57]. Существует и иная точка зрения: в 12-летнем проспективном исследовании с включением 1016 мужчин и женщин с ортостатической гипотензией в возрасте 65 лет при унивариантном анализе было установлено повышение частоты коронарных (20,2% против 13,1%; $p=0,05$) и цереброваскулярных событий (13,1% против 8,4%; $p=0,05$), сердечной недостаточности (20,2% против 13,8%; $p=0,03$) у лиц с ортостатической гипотензией в сравнении с ее отсутствием. Однако после коррекции на возраст, пол, уровень систолического АД ортостатическая гипотензия более не оказалась предиктором церебро- и кардиоваскулярных событий, аритмий, синкопе [52]. В то же время в мета-анализе 4 проспективных когортных исследований, включавшем более 55 270 человек и отслежившем 3603 случая вновь возникшей сердечной недостаточности было установлено, что ортостатическая гипотензия сопряжена с повышением на 30% риска развития сердечной недостаточности. При стратификации выборки было обнаружено, что ассоциация между ортостатической гипотензией и сердечной недостаточностью наиболее значима в зрелом возрасте и у индивидуумов с АГ и сахарным диабетом, но менее существенна у пожилых пациентов и у лиц, не страдающих гипертензией либо сахарным диабетом [82]. Отмечая достаточно высокую распространенность ортостатической гипотензии в популяции практически здоровых индивидуумов (до 5–10%), акцентируется внимание на связь ее с уровнем коморбидности, прежде всего у пожилых людей. При этом остается открытым вопрос, в какой мере ортостатическая гипотензия является маркером одряхления, присущего старости, и реальным фактором риска [69]. Эпизоды гипотензии на фоне АГ рассматриваются рядом исследователей как ключевое звено в нарушении кровообращения и метаболизма мозга и развитии деменции [57].

Важное значение придается лекарственной терапии. Индуцируемая приемом препаратов ортостатическая гипотензия наблюдается с частотой 5–33% у гериатрических пациентов. Причину синкопе у старых людей в 11% случаев усматривают в приеме препаратов [25]. Измерение АД на 1-й и 5-й минуте ортостаза для старых пациентов рекомендуется не только при первичном осмотре, но и при подборе и корректировке антигипертензивной терапии. В случае асимптомного течения лечение, как правило, не требуется. Клиническая же симптоматика предполагает ступенчатое лечение с использованием комплекса немедикаментозных и фармакологических методов, причем первостепенное значение

отводится контролю над использованием препаратов с гипотензивным эффектом (это прежде всего альфа-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, антиадренергические средства центрального и периферического действия, вазодилаторы). Вместе с тем при адекватно проводимой, тщательно контролируемой терапии, в особенности блокаторами системы ренин-ангиотензин, можно ожидать положительную динамику со стороны барорефлекторного контроля АД [70]. Результаты положительного влияния ингибиторов системы ренин-ангиотензин подтверждены и в последние годы. Если прием алкоголя, психотропные, седативные средства, серотонинергические антидепрессанты сопряжены с повышенным риском ортостатической гипотензии, то обратные, благоприятные тенденции отмечены при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина [8, 79].

Несомненно, сложную проблему в гериатрической практике представляет синдром клиностагической гипертензии – ортостатической гипотензии. В рамках Ирландского лонгитудинального изучения старения (TILDA) из 4467 лиц с ортостатической гипотензией в 18% случаев она протекала в наиболее тяжелой форме, сочетаясь с клиностагической гипертензией. Применение антидепрессантов и бета-блокаторов ассоциировалось с этим состоянием, в качестве усугубляющего фактора отмечено влияние седативных средств [35].

Выраженные нарушения контроля АД в ортостазе требуют применения специфических методов лекарственной терапии, направленной на повышение периферической вазоконстрикции (мидодрин, этилэфрин) и увеличение объема циркулирующей жидкости (флуогидрокортизон). Однако подобная медикаментозная терапия сопряжена с повышением уровня АД [69].

Ортостатическая гипертензия – состояние, обратное ортостатической гипотензии, характеризуется повышением АД при переходе из сидячего (лежачего) в вертикальное положение. Учитывая U-образную зависимость между ортостатическими изменениями АД и латентной цереброваскулярной патологией у пожилых гипертензивных лиц, ряд исследователей считают целесообразным рассматривать ортостатическую гипертензию как самостоятельный риск-фактор [70].

В патогенезе ортостатической гипертензии центральная роль отводится гиперреактивности альфа-адренергического звена симпатической нервной системы, усилению ее влияния на сосудистый тонус, поскольку она корректируется терапией с использованием альфа-адреноблокаторов [31]. Ортостатическая гипертензия может быть ранним проявлением паркинсонизма: ее развитие объясняют экстракардиальной симпатической денервацией, снижением барорефлекторного контроля и соответственно кардиоваскулярных и симпатоневрональных реакций [39].

Постприандальная гипотензия – термин для обозначения снижения АД после приема пищи. Она регистрируется, если через 2 ч после приема пищи систолическое АД снижается на 15 мм рт. ст. и более. Постприандальная гипотензия, аналогично ортостатической, может иметь место как у нормотензивных, так и гипертензивных лиц.

Амбулаторное мониторирование в рамках проекта Syst-Eur показало, что у 70% лиц старше 70 лет с ИСГ наблюдается постпрандиальное снижение АД (с пиком через 1–2 ч после еды), при этом значимое – у 24% на фоне неизменной частоты сердечных сокращений [9, 44]. Отмечена зависимость между развитием синкопальных состояний и постпрандиальной гипотензией. В частности, установлено, что постпрандиальная гипотензия – обычное явление у лиц старше 80 лет с синкопальными эпизодами. Особенно часто она развивается утром после завтрака и характерна для лиц с высокой вариабельностью систолического АД в дневное время [10]. В качестве ее причин указывают на возможную роль вазоактивного гастроинтестинального пептида и/или вызываемой инсулином вазодилатации. В полной мере положения о дополнительных рисках, связанных с ортостатической гипотензией, относятся и к постпрандиальной.

Поскольку выраженность постпрандиального снижения АД зависит от количества и качества пищи (прежде всего углеводов), скорости наполнения, растяжения и опорожнения желудка, а также скорости всасывания углеводов, стратегия лечения направлена на то, чтобы, во-первых, скорректировать пищевой режим с особым акцентом на количество и тип потребляемых углеводов; во-вторых, замедлить опорожнение желудка и/или всасывание углеводов в тонком кишечнике (диетические мероприятия, например использование гуамы, или медикаментозные – применение акарбозы); в-третьих, обеспечить контроль растяжения желудка [30].

Вариабельность и нарушение циркадного ритма АД.

В исследовании Syst-Eur была установлена прямая зависимость между вариабельностью АД и возрастом, ее значение, особенно в ночной период, как предиктора инсульта: риск мозгового инсульта повышался на 80% на каждые 5 мм рт. ст. повышения систолического АД в ночное время [66]. В лонгитудинальном исследовании Ohasama study, проводившемся в течение 8,5 года и включавшем 1500 пожилых людей, также установлено повышение кардиоваскулярной смертности у лиц с высокой вариабельностью в ночное время (верхняя квантиль распределения >14,4 мм рт. ст.). При изучении вариабельности АД оказалось, что скорость и выраженность утреннего подъема АД прямо коррелируют с возрастом, при этом постуральное снижение АД ассоциирует с риском развития инсульта [49, 66].

В старости нарушаются циркадные ритмы АД, что в полной мере распространяется на суточную его графику. Частота регистрации нарушения суточной динамики АД по типу non-dippers значимо повышается у лиц пожилого и старческого возраста [7, 72]. Известно, что степень ночного снижения АД, в значительной мере определяемая изменениями симпатической активности, связана с такими факторами, как непосредственно возраст, наличие АГ, качество сна, семейный и социальный статус [73]. Именно повышенное ночное АД в большей мере связано с поражением органов-мишеней, чем его дневные значения, на что делается акцент в последних европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [6, 29].

Противоположная динамика АД – его избыточное снижение в ночное время (over-dippers или extremely dippers с $\geq 20\%$ снижения АД) также часта у старых людей, особенно с коморбидной патологией, и эта группа также характеризуется высоким риском развития латентной и манифестирующей симптоматики церебральной ишемии в связи с гипоперфузией мозга во время сна [28, 73].

Изолированная офисная гипертензия, или «гипертензия белого халата» – весьма распространенный феномен в гериатрической популяции (приводятся значения порядка 42%) [77]. В исследовании Syst-Eur у 24% больных с ИСГ при 24-часовом мониторировании систолическое АД оказалось ниже 140 мм рт. ст., при том что критерием включения был уровень офисного систолического давления 160–219 мм рт. ст. Одной из причин офисной гипертензии может быть высокая вариабельность АД. В исследовании, включавшем когорту лиц старше 100 лет и 65–70 лет, оказалось, что у долгожителей вариабельность АД ассоциировала с высокой частотой «эффекта белого халата» – у 100-летних пациентов при мониторировании АД оказалось существенно ниже и, напротив, офисное АД существенно выше в сравнении с более молодой возрастной группой [76]. Прогностическая значимость этого вида гипертензии долгое время вызывала и продолжает вызывать дебаты. Превалируют представления, и на это указывают последние европейские рекомендации, что хотя этот феномен, не относящийся к стабильной гипертензии, сопряжен с незначимым дополнительным риском кардиоваскулярных событий, однако без внимания не могут быть оставлены такие факты, как большая частота, чем в нормотензивной популяции, гипертрофии левого желудочка, выведение лиц с метаболическими факторами риска и новых случаев сахарного диабета [71]. В связи с этим данная группа лиц нуждается в подтверждении диагноза собственно «гипертензии белого халата» (повторное исследование через 3–6 мес), так в целом и в более тщательном последующем наблюдении [6].

Имеются трудности и в оценке необходимости лечения, поскольку никаких специальных исследований по лечению этой специфической категории не проводилось. Субанализ исследования SYSTEUR показал существенно большую эффективность лечения стабильной ИСГ по сравнению с пациентами с офисной АГ [6]. Неоднозначны и подходы к лечению. Они определяются наличием факторов риска и признаков поражения органов-мишеней, свидетельствующих о более высоком кардиоваскулярном риске. Именно у этой категории больных применима медикаментозная терапия, в то время как всем пациентам показано изменение образа жизни.

Следует отметить, что «эффект белого халата» у старых людей, наблюдаемый чаще у гипертензивных мужчин, – феномен, не только приводящий к гипердиагностике АГ как таковой, но и как фактор, затрудняющий оценку истинной тяжести АД и, соответственно, определяющий неадекватно агрессивную антигипертензивную терапию.

Изолированная амбулаторная (маскированная) гипертензия – это по сути состояние, противоположное изолированной офисной гипертензии: при нормальном

офисном АД она может быть зарегистрирована при точном мониторинговании или многократном измерении АД в домашних условиях, методика проведения которой изложена в соответствующих руководствах.

Проблема маскированной гипертензии весьма значима в клинической практике по ряду причин. Прежде всего, она достаточно широко распространена – 10–20% общей популяции. С ней связан сердечно-сосудистый риск, превышающий такой не только при «гипертензии белого халата», но и даже стойкой АГ [42]. Поражения органов-мишеней (атеросклероз сонных артерий, нарушения эндотелиальной функции, снижение резерва коронарного кровообращения, снижение скорости клубочковой фильтрации) и нарушения метаболизма выражены при маскированной гипертензии в большей мере, чем при «гипертензии белого халата» и сопоставимы с изменениями при стойкой гипертензии [20, 78]. Критическим является то, что маскированная гипертензия присуща коморбидным пациентам. Так, при скрининге более 5693 пациентов с хронической болезнью почек I–V стадии выяснилось, что у 32,1% пациентов с нормальным офисным АД была маскированная АГ [23]. Анализ популяционных баз данных International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes, включавших 11 стран (9691 пациент), показал, что маскированная гипертензия существенно чаще встречается среди нормотензивных больных сахарным диабетом (29,3% по сравнению с 18,8% лиц без сахарного диабета) [43]. Неблагоприятный прогноз маскированной гипертензии сохраняется и у людей пожилого и старческого возраста: при 1-годичном наблюдении за 1481 индивидуумом в возрасте 73 лет и старше риск стойкой/неконтролируемой гипертензии при изолированной офисной гипертензии был выше в 3 раза, в то время как при изолированной маскированной гипертензии – в 7 раз [15].

Важным является выделение леченых пациентов, у которых на фоне офисного нормального давления имеется маскированная гипертензия: регистрация ортостатической гипертензии, т.е. повышение систолического АД более чем на 5 мм рт. ст. в ортостазе свидетельствует о необходимости проведения суточного мониторингования АД [55].

Таким образом, АГ не только наиболее распространенная хроническая патология в популяции пожилых и старых людей, но и наиболее существенный фактор риска заболеваний не только гипертензивного и атеросклеротического генеза, но и нейродегенеративной природы. Собственно возрастные изменения морфологического, функционального, обменного порядка определяют своеобразие патогенеза АГ в старости, проявляющееся в присущих поздним этапам онтогенеза особых гипертензивных-гипотензивных состояниях. Это, в свою очередь, определяет особые требования к обследованию.

Список литературы

- Ена Л.М. Изолированная систолическая гипертензия в пожилом и старческом возрасте / Л.М. Ена // Мисцетство лікування. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 81–87.
- Епідеміологія артеріальної гіпертензії та чинників ризику її розвитку в російсько-українській та кримсько-татарській популяціях сільськогосподарських районів АР Крим / І.О. Баранова, Т.М. Семеско, Л.М. Ена [та ін.] // Пробл. стар и долголет. – 2006. – Т. 15, № 1. – С. 76–82.
- Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. Библиотека практикующего врача: сердечно-сосудистые заболевания / О.В. Коркушко. – М., 1980. – С. 288.
- Корнацький В.М. Проблеми здоров'я суспільства та продовження життя / В.М. Корнацький. – К.: Ферзь-ТФ, 2006. – С. 136.
- Токарь А.В. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте // А.В. Токарь, Л.М. Ена. – К.: Здоровья, 1985. – С. 248.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 4. – P. 2159–2219.
- ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension / W.S. Aronow, J.L. Fleg, C. Pepine [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 2037–2117.
- Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers / C. Gaxatte, E. Faraj, O. Lathuilliere [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol. 19. doi: 10.1038/jhh.2013.82.
- Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly patients with isolated systolic hypertension / T. Grodzicki, M. Rajzer, R. Fagard [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 1998. – Vol. 12. – P. 161–165.
- Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncope / F. Puisieux, H. Bulckaen, A.L. Fauchais [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2000. – Vol. 55 (9). – P. 535–540.
- Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // Hypertension – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
- Arnold A.C. Current concepts in orthostatic hypotension management / A.C. Arnold, C. Shibao // Curr Hypertens Rep. – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 304–312.
- Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / J.H. Young, M.J. Klag, P. Muntner [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13, N 11. – P. 2776–2782.
- Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial / B.K. Saxby, F. Harrington, K.A. Wesnes [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70. – P. 1858–1866.

15. Categories of hypertension in the elderly and their 1-year evolution. The Three-City Study / C. Cacciola, O. Hanon, C. Dufouil [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 680–689.
16. Cheung B.M. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension / K.L. Ong, A.W. Tso, K.S. Lam [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1142–1148.
17. Chobanian A.V. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
18. Comparison of indirect and direct blood pressure measurements with Osler's manoeuvre in elderly hypertensive patients / R.R. Lewis, P.J. Evans, W.R. McNabb [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1994. – Vol. 8 (12). – P. 879–885.
19. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study / S.S. Franklin, M.G. Larson, S.A. Khan [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1245–1249.
20. Effect of masked, white-coat, and sustained hypertension on coronary flow reserve and peripheral endothelial functions / M. Caliskan, O. Ciftci, H. Gullu [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2013. – Vol. 35 (3). – P. 183–191.
21. Ejaz A.A. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension / A.A. Ejaz, A. Kazory, M.E. Heinig // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2007. – Vol. 9 (12). – P. 952–955.
22. Franklin S.S. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease / S.S. Franklin // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17 (50). – P. 29–36.
23. Gorostidi M. Spanish ABPM Registry Investigators Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD / M. Gorostidi, P.A. Sarafidis, a. de la Sierra // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013 – Vol. 62 (2). – P. 285–294.
24. Gupta V. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment / V. Gupta, L.A. Lipsitz // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120 (10). – P. 841–847.
25. Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of anti-hypertensive medications / I. Hajjar // *Drugs Aging.* – 2005. – Vol. 22 (1). – P. 55–68.
26. Hakala S.M. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study / S.M. Hakala, R.S. Tilvis, T.E. Strandberg // *Eur Heart J.* – 1997. – Vol. 18 (6). – P. 1019–1023.
27. Heart disease and stroke statistics–2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 121–181.
28. Holt-Lunstad J. The influence of close relationships on nocturnal blood pressure dipping / J. Holt-Lunstad, B.Q. Jones, W. Birmingham // *Int J. Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 211–217.
29. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? / C. Mahabala, P. Kamath, U. Bhaskaran, N. Pai [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2013. – Vol. 9 – P. 125–133.
30. Horowitz M. Postprandial hypotension – novel insights into pathophysiology and therapeutic implications / M. Horowitz, D. Gentilcore, K.L. Jones // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 4 (2). – P. 161–171.
31. Hypertension in the elderly / N. Lionakis, D. Mendrinou, E. Sanidas [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 26 (5). – P. 135–147.
32. Hypertension in women / R. Peters, N. Beckett, F. Forette [et al.] // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 148–152.
33. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial / R. Peters, N. Beckett, F. Forette [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 683–689.
34. Independent Risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study / E.L. Bendjamine, D. Levy, S.M. Vaziri [et al.] // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271. – P. 840–841.
35. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension-orthostatic hypotension (SH-OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) / R. Romero-Ortuno, M.D. O'Connell, C. Finucane [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2013. – Jul 15;13:73. doi: 10.1186/1471-2318-13-73.
36. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk / S.I. Hallan, J. Coresh, B.C. Astor [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2275–2284.
37. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications / J. Stamler, G. Rose, R. Stamler [et al.] // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 14. – P. 570–577.
38. Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure / W.B. Kannel // *Heart Fail Rev.* – 2000. – Vol. 5. – P. 167–173.
39. Kaufmann H. Autonomic dysfunction in Parkinson disease / H. Kaufmann, D.S. Goldstein // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 259–278.
40. Kleman M. Prevalence and characteristics of pseudo-hypertension in patients with «resistant hypertension» / M. Kleman, S. Dhanyamraju, W. Difilippo // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1933–1711.
41. Lloyd-Jones D.M. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community / D.M. Lloyd-Jones, J.C. Evans, D. Levy // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 466–472.
42. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47. – P. 846–853.
43. Masked treatment International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular

- Outcomes (IDACO) Investigators. Response to Masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? / S.S. Franklin, L. Thijs, Y. Li [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62 (4). – P. 23–25.
44. Mathias C.J. Postprandial hypotension. Pathophysiological mechanisms and clinical implications in different disorders / C.J. Mathias // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 18. – P. 694–698.
 45. Medication management of chronic heart failure in older adults / K. Alagiakrishnan, M. Banach, L.G. Jones [et al.] // *Drugs Aging*. – 2013 – Vol. 30 (10). – P. 765–782.
 46. National Center for Health Statistics (US) Health, United States, 2007. – With Chartbook on Trends in the Health of Americans. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics (US); 2007.
 47. Neaton J.D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group / J.D. Neaton, D. Wentworth // *Arch Intern Med*. – 1992. – Vol. 152. – P. 56–64.
 48. New and Old Mechanisms associated with arterial hypertension in the elderly / P.J. Mateos-Caceres, J.J. Zamorano-Leon, P. Rodrigues-Sierra [et al.] // *Int. J. Hypertens*. – 2012. – 2012: 150107. doi: 10.1155/2012/150107. Epub 2011 Oct 20.
 49. Ohkubo T. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama study / T. Ohkubo // *J. Epidemiol*. – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 109–113.
 50. Ong K. L. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 / K.L. Ong, D. Cheung, J.B. Man // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 69–75.
 51. Orthostatic fall in blood pressure in the very elderly hypertensive: results from the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) – pilot / N.S. Beckett, M. Connor, J.D. Sadler [et al.] // *J. Hum. Hypertens*. – 1999. – Vol. 13. – P. 839–840.
 52. Orthostatic Hypotension Does Not Increase Cardiovascular Risk in the Elderly at a Population Level / E. Casiglia, V. Tikhonoff, S. Caffi [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 23. [Epub ahead of print].
 53. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group / G.H. Rutan, B. Hermanson, D.E. Bild [et al.] // *Hypertension*. – 1992. – Vol. 19 (6). – P. 508–519.
 54. Pinto E. Blood pressure and ageing / E. Pinto // *Postgrad Med. J*. – 2007. – Vol. 83. – P. 109–114.
 55. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension / J. Barochiner, P.E. Cuffaro, L.S. Aparicio [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 872–878.
 56. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staessen [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1357.
 57. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons / H. Luukinen, K. Koski, P. Laippala [et al.] // *Arch. Intern. Med*. – 1999. – Vol. 159 (3). – P. 273–280.
 58. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
 59. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
 60. Pseudo hypertension in the elderly / I. Kuwajima, E. Hoh, Y. Suzuki [et al.] // *J. Hypertens*. – 1990. – Vol. 8 (5). – P. 429–432.
 61. Risk factors for vascular dementia: hypotension / R. Moretti, P. Torre, R.M. Antonello [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. – 2008. – Vol. 4 (2). – P. 395–402.
 62. Roger V.L. Epidemiology of heart failure / V.L. Roger // *Circ Res*. – 2013. – Vol. 30 (113). – P. 646–659.
 63. Rosendorff C. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease / C. Rosendorff, M.S. Beeri, J.M. Silverman // *Am. J. Geriatr. Cardiol*. – 2007. – Vol. 16. – P. 143–149.
 64. Rosner M.H. Pseudohypertension in a patient with diffuse scleroderma / M.H. Rosner, M.D. Okusa // *Am. J. Kidney Dis*. – 2001. – Vol. 37 (4). – P. 32.
 65. Spence J.D. Pseudohypertension / J.D. Spence // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59 (5). – P. 49.
 66. Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population / E. Pringle, C. Phillips, L. Thijs [et al.] // *J. Hypertens*. – 2003. – Vol. 21 (12). – P. 2251–2257.
 67. The association between impaired perception of verticality and cerebral white matter lesions in the elderly patients with orthostatic hypotension / M. Aoki, K. Tanaka, T. Wakaoka [et al.] // *J. Vestib. Res*. – 2013. – Vol. 1 (23). – P. 85–93.
 68. The progression from hypertension to congestive heart failure / D. Levy, M.G. Larson, R.S. Vasan [et al.] // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P. 1557–1562.
 69. Tyberghein M. Orthostatic hypotension: 2nd part. Epidemiology, complications and treatments / M. Tyberghein, J.C. Philips, J.M. Krzesinski // *Rev. Med. Liege*. – 2013. – Vol. 68, N4. – P. 163–170.
 70. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor / K. Kario, K. Eguchi, S. Hoshida [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2002. – Vol. 40. – P. 133–141.
 71. Urinary albumin excretion in elderly patients with white coat hypertension / S. Di Mauro, G. Spallina, G. Scalia

- [et al.] // Arch Gerontol Geriatr. – 1999. – Vol. 28 (1). – P. 23–29.
72. Interpretation of ambulatory blood pressure profile: a practical approach for clinicians / Angeli F., Reboldi G., Poltronieri C. [et al.] // J. Clin. Exp. Cardiol. – 2013. – Vol. 4:e128. doi: 10.4172/2155-9880.1000e128.
 73. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society / E. O'Brien, A. Coats, P. Owens [et al.] // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1128–1134.
 74. Vinyoles E. Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study / E. Vinyoles, M. De la Figuera, D. Gonzalez-Segura // Curr Med Res Opin. – 2008. – Vol. 24. – P. 3331–3339.
 75. Vlachopoulos C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece / C. Vlachopoulos, R. Aznaouridis, C. Stefanadis // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1544–1550.
 76. White coat hypertension in centenarians / M. Jumabay, Y. Ozawa, H. Kawamura [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18 (8). – P. 1040–1045.
 77. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10 year followup study / P.H. Gustavsen, A. Hegholm, L.E. Bang [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2003. – Vol. 17 (12). – P. 811–817.
 78. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama study / M. Fukuhara, H. Arima, T. Ninomiya [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44 (6). – P. 1512–1517.
 79. Wong A.K. Angiotensin system-blocking medications are associated with fewer falls over 12 months in community-dwelling older people / A.K. Wong, S.R. Lord, D.L. Sturmeiks // J. Am. Geriatr. Soc. – 2013. – Vol. 61 (5). – P. 776–781.
 80. Working Group Clinical Pharmacology, Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care; Belgian Society for Gerontology and Geriatrics. Prevalence of orthostatic hypotension and relationship with drug use amongst older patients / T. Pepersack, C. Gilles, M. Petrovic [et al.] // Acta Clin Belg. – 2013. – Vol. 68 (2). – P. 107–112.
 81. Wright J.C. Prevalence of positive Osler's manoeuvre in 3387 persons screened for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / J.C. Wright, S.W. Looney // J. Hum. Hypertens. – 1997. – Vol. 11 (5). – P. 285–289.
 82. Xin W. Orthostatic hypotension and the risk of congestive heart failure: a meta-analysis of prospective cohort studies / W. Xin, Z. Lin, X. Li // PLoS One. – 2013. – Vol. 13 (5). – P. 631–669. doi: 10.1371/journal.pone.0063169. Print 2013). Rev Med Liege. – 2013. – Vol. 68 (4). – P. 163–170.

Артеріальна гіпертензія в старості та асоційовані з нею гіпер-гіпотензивні стани

Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош

РЕЗЮМЕ. Артеріальна гіпертензія (АГ) в старості не тільки найбільш поширена хронічна патологія, а й найбільш суттєвий чинник ризику, значущість якого з віком неухильно зростає, значною мірою визначаючи пандемічне підвищення частоти серцевої недостатності, фібриляції передсердь, деменції судинного та альцгеймерівського типу. Поряд з ізольованою систолічною гіпертензією, питома вага якої в структурі АГ прогресивно зростає з віком і яка спостерігається приблизно у 2/3 пацієнтів старше 60 років і у 75% – старше 75 років, геріатричному контингенту властиві особливі форми АГ, такі як псевдогіпертензія, ортостатична, кліноортостатична, висока частота офісної і маскованої АГ. Разом із гіпертензивними станами в старості, особливо за умови коморбідності, зростає частота гіпотензивних станів – постпрандіальної і постуральної гіпотензії, сполучених із додатковим ризиком захворюваності і смертності, що потребують реалізації специфічних методів діагностики та лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотензивні стани, гіпертензивні стани, похилий вік.

Arterial hypertension in the elderly and associated hyper-hypotensive states

L.M. Yena, V.O. Artemenko, V.A. Yarosh

SUMMARY. Arterial hypertension (AH) is not only most wide-spread disease but it is also the most significant risk factor in old age that largely determines the pandemic rise of the incidence of heart failure, atrial fibrillation, dementia of vascular and Alzheimer's type. Along with isolated systolic hypertension, the prevalence of which in the AH structure increases progressively with age and affects about 2/3 of patients 60 plus and 75% of those over 75 years, the commonly occurring forms of AH in the geriatric contingent include: pseudohypertension, orthostatic, clino-orthostatic, office and masked AH. Parallel to hypertensive conditions, one observes an increase in the prevalence of hypotensive states in view of the comorbidity such as postprandial and postural hypotension, which are associated with an additional risk of morbidity and mortality and demand special diagnostic and treatment approach.

Key words: arterial hypertension, hypotensive states, hypertensive states, old age.

Адрес для переписки:

Владислава Олеговна Артеменко

ГУ «Институт геронтологии имени Л.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1-053.9-08:615.22:612.115

О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, Е.В. Бондаренко*Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев*

Влияние курсового применения кардиоаргина на сосудодвигательную функцию эндотелия и тромбоцитарный гемостаз у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью

АННОТАЦИЯ

В последние годы широко изучается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, тромбозов и др.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния курсового введения кардиоаргина на сосудодвигательную функцию эндотелия у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материал и методы. Обследованы 20 больных в возрасте 60–80 лет с ГБ II стадии. Эндотелиальную дисфункцию оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии по результатам пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией на двухканальном флоуметре BLF-21D компании «Transonic Systems Inc.», США. Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия). Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Определяли спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Результаты. Установлено, что препарат кардиоаргинин обладает выраженным эндотелийзависимым сосудорасширяющим действием у больных пожилого возраста с ГБ II стадии, что связано с его стимулирующим влиянием на синтез эндотелиального фактора релаксации – оксида азота. Кроме того, применение кардиоаргина достоверно улучшало реологические свойства крови у данных пациентов.

Выводы. Таким образом, выявленные вазодилатирующие свойства положительно влияют на систему гемостаза и определяют терапевтическую эффективность кардиоаргина при лечении больных старших возрастных групп с ГБ.

Ключевые слова:

кардиоаргинин, эндотелиальная функция, гипертоническая болезнь.

Увеличение в последние десятилетия удельного веса пожилых людей в общей структуре населения экономически развитых стран неизбежно порождает ряд новых социальных и медицинских проблем. Одной из таких являются заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых атеросклероз, инфаркт миокарда, ХСН, инсульт. Частота этой патологии не только увеличивается с возрастом, но и сочетается с развитием заболеваний других органов и систем, что создает феномен полиморбидности (коморбидности). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы

следует особо выделить гипертоническую болезнь (ГБ). Опасность этого заболевания заключается в развитии коронарной болезни сердца, инфаркта миокарда, транзиторных нарушений мозгового кровообращения, инсульта, сердечной недостаточности, атеросклероза, гипертонической энцефалопатии, нефропатии и других осложнений. Поэтому гипертоническая болезнь является одной из основных причин смертности, особенно у людей старших возрастов.

Конец XX столетия в медицине был ознаменован рядом открытий, позволивших по новому взглянуть на

патогенез изученных патологических процессов. Одним из таких открытий было установление роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, тромбозов и др.

По мнению многих авторов, эндотелий является высокоактивным клеточным слоем, обладающим многими регуляторными функциями, к которым относятся: поддержание тонуса и структуры сосудистой стенки; регуляция роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов; регуляция тромбообразования и фибринолиза, регуляция адгезии лейкоцитов и тромбоцитов на поверхности эндотелия; модуляция окисления липидов; регуляция сосудистой проницаемости и других [8, 19, 48, 56, 57, 60]. В эндотелии вырабатываются вазоактивные вещества – вазодилататоры (оксид азота, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A_2 , простагландин A_2) [19, 55, 59].

Установлено, что дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторов и вазодилататоров в пораженных сегментах венечных артерий обуславливает нарушение тонуса сосудов и степень ишемии миокарда [4, 19, 41]. Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было сообщено еще в 1980 г. [40]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиальным клеткам. В дальнейшем было показано, что действие медиаторов и нейрогормонов на сосудистую стенку осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь, оксида азота (NO) [56, 59]. Молекулярный механизм дилатации включает следующие этапы: активацию NO гуанилатциклазы, продуцирующей циклический гуанилин-монофосфат (цГМФ), что способствует повышению его содержания в клетках; снижение под влиянием цГМФ внутриклеточной концентрации ионов кальция, в результате чего развивается эффект вазодилатации [34, 36, 50].

Важно отметить, что влияние NO не ограничивается дилатацией локального участка артериального сосуда, но он оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосудов оксид азота обеспечивает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, продукции эндотелина [34].

В физиологических условиях в эндотелии происходит постоянное базальное образование NO, что поддерживает сосуды в дилатированном состоянии, а также предотвращает адгезию циркулирующих клеток к эндотелию, ингибирует агрегацию тромбоцитов [19, 31, 34, 39].

Особую актуальность приобретает эта проблема для геронтологии, так как известно, что с возрастом происходят существенные нарушения гемоваскулярного гемостаза – изменение функционального состояния эндотелия и повышение вязкости крови [5, 10–12, 17]. О возрастном нарушении функции сосудистого эндотелия свидетельствуют экспериментальные исследования, проведенные в лаборатории физиологии Института геронтологии АМН Украины под руководством академика В.В. Фролькиса [31, 32, 39]. Было впервые установлено, что у старых животных (крысы, кролики) существенно изменяется реактивность гладкомышечных сосудов к действию физиологически активных веществ (ацетилхолина, норадrenalина, инсулина) и связано это с нарушением синтеза эндотелийзависимых регуляторных факторов, в частности NO. Так как L-аргинин является предшественником синтеза эндотелиального релаксирующего фактора, введение его старым животным увеличивало расслабление при действии ацетилхолина, при этом реакция возникала даже там, где была выраженная вазоконстрикция. О роли возрастных изменений синтеза эндотелиальных регуляторных факторов в сдвигах реактивности сосудов свидетельствуют также особенности реакции гладкомышечной ткани грудной аорты на ацетилхолин и гипоксию при sandwich-эксперименте. Последний проводился так, что возникающие под влиянием ацетилхолина или гипоксии эндотелиальные факторы в стенке сосуда взрослого животного действуют на деэндотелилизированную стенку сосуда старых крыс. Оказалось, что в условиях sandwich-эксперимента сосудистый сегмент старых животных начинает адекватно реагировать на ацетилхолин и гипоксию, т.е. на соответствующие факторы, синтезируемые в эндотелии взрослых животных. Следовательно, в старости сохраняется возможность гладкомышечной ткани сосудов реагировать на эндотелиальные факторы. Все это дало возможность авторам утверждать, что изменение сосудистой реакции, отмечаемое в старости, связано с нарушением синтеза эндотелиальных факторов и, в частности, NO.

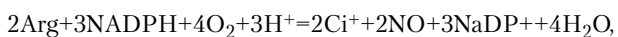
В этом плане особого внимания заслуживают выполненные нами и другими сотрудниками отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов ранее исследования о возрастных изменениях эндотелиальной функции при старении [5, 10, 12, 17]. Функциональное состояние эндотелия оценивалось на основании результатов пробы с пережатием плечевой артерии с последующим изучением постокклюзионной гиперемии, а также адреналиновой и ацетилхолиновой проб. Изучалось содержание в крови вазоактивных веществ – стабильного деривата NO, простагландина, тромбоксана A_2 , эндотелина-1. Оценка состояния антитромботической активности эндотелия основывалась на результатах проведения пробы с пережатием плечевой артерии с последующим определением в венозной крови уровня спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда, протейна С, плазминогена, ингибитора тканевого плазминогена [17]. Изучались также реологические свойства крови с оценкой значимости клеточного

(агрегация, дезагрегация, деформируемость эритроцитов) и плазменного (содержание фибриногена, липидный спектр) компонентов, которые влияют на вязкость крови. Показано, что при физиологическом старении в силу развивающихся морфофункциональных изменений эндотелия, изменений в нейрогуморальной регуляции развивается эндотелиальная дисфункция. С возрастом нарушаются эндотелийзависимые сосудистые реакции: уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация и повышается чувствительность к гуморальным вазоконстрикторам, часто возникают парадоксальные реакции.

Такая особенность сосудистых реакций при старении в значительной степени обусловлена зависимым от возраста нарушением гормонсинтезирующей функции эндотелия. Подтверждением этому является выявленное в старшей возрастной группе снижение содержания эндотелиального релаксирующего фактора и простациклина при одновременном увеличении содержания эндотелина-1 и тромбоксана A2. Показано, что нарушение функции эндотелия при старении связано с морфологическими (структурными) и функциональными изменениями эндотелиальных клеток, нарушением энергетического обмена и репаративных процессов в них. Это подтверждается результатами изучения ультраструктуры эндотелиоцитов [20]. Было показано, что в биоптатах кожи здоровых людей (биоптаты взяты практически в тех же местах, где изучалась эндотелиальная функция микроциркуляторного русла сосудистой системы) при изучении ультраструктуры эндотелия микрососудов обнаружены значительные изменения эндотелиоцитов. У людей старших возрастов наблюдается гетерохромность ядра, обеднение рибосомами мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, нарушается структура части митохондрий в виде их набухания, гибели крист, разрушения отдельных органелл, увеличивается число первичных и вторичных лизосом. Нарушается также структура микрофибрилл. Возрастные изменения в эндотелиоцитах сопровождаются перестройкой базального слоя стенки капилляров – его утолщением за счет формирования многослойной базальной мембраны и увеличения числа перипитов.

Исходя из этих результатов, становится понятным, что развитие эндотелиальной дисфункции при старении, наряду с другими факторами риска, определяет рост числа заболеваний системы кровообращения у людей старших возрастов. Поэтому эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важных компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим важное значение приобретает роль терапевтических воздействий, улучшающих состояние эндотелия сосудов и внутрисосудистый гемостаз.

Установлено, что в организме синтез NO катализируется ферментом NO-синтетазой, субстратом для которого служит L-аргинин. Процесс протекает с участием НАДФН и кислорода:



где Arg – аргинин, Ci^+ – цитруллин.

Отсюда причиной снижения образования NO с возрастом может быть низкая активность эндотелиальной NO-синтетазы или дефицит субстрата-предшественника NO L-аргинина. Этот вывод вытекает из работ В.В. Безрукова и соавторов (2003, 2005), О.К. Кульчицкого и соавторов (2006). Так, в экспериментальных исследованиях на крысах показан, что с возрастом происходит снижение продукции NO в плазме крови и сосудистой стенке, что может свидетельствовать о снижении его синтеза эндотелиоцитами. С возрастом изменяется и активность NO-синтаз: снижается активность конститутивной NOS и возрастает активность индуцибельной NOS. Снижение NO-синтазной активности в плазме крови и в сосудистой стенке может быть вызвано различными механизмами, в частности, недостаточным количеством субстрата для синтеза NO. Кроме того, с возрастом снижается аргиназная активность и уровень карбамида, что свидетельствует о нарушении в неоксигеназном пути превращения L-аргинина как основного субстрата NO.

Поэтому перспективным направлением повышения синтеза NO может явиться введение в организм L-аргинина, способствующего росту активности NO-синтетазы в эндотелиоцитах. Данные литературы свидетельствуют о повышении концентрации NO в сыворотке крови после введения L-аргинина [54]. По результатам экспериментальных исследований, экзогенный L-аргинин уменьшает признаки дисфункции эндотелия [1, 52], что обосновывает его использование в комплексе лечения ишемической болезни сердца. В ряде клинических исследований показано, что применение L-аргинина оказывает положительное действие на функцию сосудистого эндотелия, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний [35, 38, 44, 49, 53, 54]. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-аргинин угнетает процессы гиперлипидпероксидации клеточных мембран, активирует ферменты системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени у животных при гипоксических состояниях различной этиологии [21, 38].

Кроме того, изучение нами влияния препарата, в состав которого входит L-аргинин, показало положительное влияние на эндотелиальную функцию микрососудистого русла у пожилых здоровых людей уже через 6 ч [5, 9, 12]. При этом достоверное улучшение функции эндотелия ($p < 0,05$) у всех обследованных наступает через 24 ч после приема суточной дозы препарата, а проведенный двухнедельный курс препарата, в состав которого входит L-аргинин, еще в большей степени улучшил эндотелиальную функцию микрососудистого русла [5, 12]. Под влиянием этого препарата отмечается улучшение реологических свойств крови, что, на наш взгляд, связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Установлено снижение вязкости крови, агрегационной активности эритроцитов и повышение их деформационной способности, о чем свидетельствуют изменения индекса агрегации и индекса деформируемости эритроцитов. При этом препарат благоприятно

влиял на агрегационную активность тромбоцитов – снижалась как спонтанная, так и адреналин- и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов.

Приведенные данные литературы и полученные нами результаты исследований о положительном влиянии L-аргинина на эндотелиальную функцию микрососудистого русла у практически здоровых пожилых людей обуславливают целесообразность использования L-аргинина для лечения больных пожилого и старческого возраста.

Таким образом, развитие сердечно-сосудистых заболеваний в старости связано не только с возрастными нарушениями функции сердца, его метаболизма, нарушениями регуляции сосудистого тонуса [32, 35], но также во многом определяется функциональным состоянием эндотелия [5, 10, 12, 17, 33].

Установлено, что эндотелиальная дисфункция уже на ранних стадиях заболеваний играет ведущую роль в патогенезе возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, к которой относят атеросклероз, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, сердечную недостаточность, сахарный диабет [4, 12, 17, 19, 25, 26, 42, 58]. Представленные выше данные и наши исследования свидетельствуют, что при старении и развитии возрастной сердечно-сосудистой патологии наблюдается нарушение функции эндотелия, которое сопровождается снижением базального и стимулированного синтеза эндотелиального расслабляющего фактора, в частности NO [1, 2, 22, 37, 39, 47, 59]. Все это обуславливает необходимость поиска методов коррекции эндотелиальной дисфункции. Из всего выше изложенного следует, что одним из методов фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции является применение предшественника синтеза эндотелиального расслабляющего фактора, в частности NO – L-аргинина [1, 2, 22, 39, 45, 46].

Результаты исследований (Л.К. Забияка, 2002; В.П. Чижова, 2005) свидетельствуют, что при ГБ происходит нарушение эндотелиальной функции микрососудистого русла [6, 33] (рис. 1).

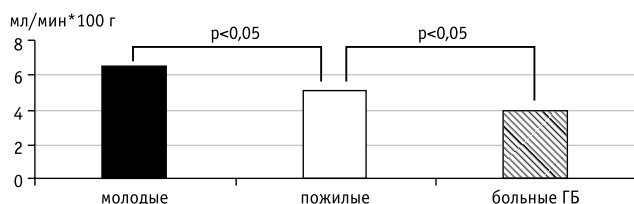


Рис. 1. Объемная скорость кровотока кожи (ОСКК) внутренней поверхности предплечья на пике реактивной гиперемии у здоровых людей молодого и пожилого возраста и пациентов пожилого возраста с ГБ

Кроме того, большая роль принадлежит превалированию вазоконстрикторных сосудистых реакций, что связано с нарушением вазорегулирующих свойств эндотелия сосудов, в первую очередь снижением образования NO [18, 23]. Поэтому дополнительное введение препаратов, в состав которых входит L-аргинин, является перспективным направлением улучшения течения ГБ за счет улучшения функционального состояния эндотелия.

Целью настоящего исследования явилось изучение у пациентов пожилого возраста с ГБ влияния курсового введения кардиоаргинина производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», в состав которого входит L-аргинин, на сосудодвигательную функцию эндотелия.

Материалы и методы исследования

Обследованы 65 пациентов с ГБ II ст. в возрасте 60–80 лет, у которых с помощью ингибитора АПФ или блокатора ангиотензиновых рецепторов в фиксированных дозах более 1 мес был достигнут целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст. Критерием включения пациентов в данное исследование было нарушение сосудодвигательной функции эндотелия. С данным нарушением из обследованной группы было отобрано 20 человек. Эндотелиальную дисфункцию оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии по результатам пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией после 3-минутного пережатия [24]. Учитывали наличие таких критериев, как объемная скорость кожного кровотока (ОСКК) на пике реактивной гиперемии менее 5 мл/мин·100 г ткани; время восстановления кровотока после реактивной гиперемии к исходному уровню менее 100 с.

Кардиоаргинин вводили в/в капельно по 10 мл 1 раз в день (1 мл р-ра содержит аргинина аспарагината 170 мг, диаргинина сукцината 140 мг, магния аспарагината 40 мг, калия аспарагината 45 мг) в течение 10 дней.

Состояние уровня перфузии, капиллярного резерва и сосудодвигательной функции эндотелия оценивали на основании изучения ОСКК, которая является интегральным показателем перфузии тканей, в области средней трети внутренней поверхности предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постишемической гиперемией.

Методом лазерной доплеровской флоуметрии (двухканальный флоуметр BLF-21D «Transonic Systems Inc.», США) определяли: ОСКК (мл/мин·100 г ткани) в состоянии покоя, максимальную ОСКК в фазу реактивной постишемической гиперемии после 30-секундного пережатия – капиллярный резерв [14], после 3-минутного пережатия – сосудодвигательную функцию эндотелия [24], максимальный прирост ОСКК (в %) после прекращения 30-секундного и 3-минутного пережатия, продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пережатия.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Определяли спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия).

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel» (Microsoft Office 2000). Рассчитывали средние величины показателей, их среднее квадратичное отклонение, ошибку

средних величин и их достоверность в соответствии с критерием Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что препарат кардиоаргинин положительно влияет на эндотелиальную функцию микрососудистого русла уже через 2 ч после однократного в/в капельного введения. Об улучшении эндотелиальной функции свидетельствуют прирост ОСКК предплечья на пике реактивной гиперемии и увеличение времени восстановления кровотока к исходному уровню после создания реактивной гиперемии. Так, если ОСКК на пике постокклюзионной гиперемии до приема препарата в среднем составляла $4,0 \pm 0,23$ мл/мин·100 г, то через 2 ч после введения кардиоаргинина она повысилась до $5,34 \pm 0,29$ мл/мин·100 г, а время восстановления к исходному уровню увеличилось с $73,2 \pm 6,50$ с, до $95,4 \pm 7,11$ с соответственно. Проведенный десятидневный курс кардиоаргинина в еще большей степени улучшил эндотелиальную функцию микрососудистого русла (рис. 2, табл. 1).

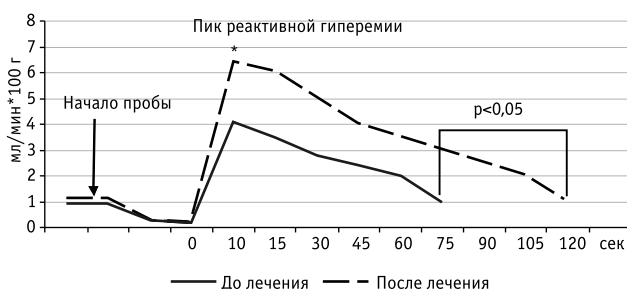


Рис. 2. ОСКК у пациентов пожилого возраста с ГБ под влиянием лечения кардиоаргинином. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Таблица 1

Изменение показателей ОСКК, капиллярного резерва, сосудодвигательной функции эндотелия, времени восстановления кровотока к исходному уровню у больных ГБ II стадии при лечении кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Исходная ОСКК, мл/мин·100 г	$1,0 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02$
ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, (30 с) мл/мин·100 г	$2,7 \pm 0,16$	$3,4 \pm 0,16^*$
Капиллярный резерв, %	$170,6 \pm 11,20$	$211,9 \pm 12,24^*$
ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, (3 мин), мл/мин·100 г	$4,0 \pm 0,23$	$6,45 \pm 0,43^*$
Эндотелиальная функция микрососудистого русла, %	$48,1 \pm 5,46$	$89,7 \pm 6,54^*$
Время восстановления ОСКК к исходному уровню, с	$73,2 \pm 6,50$	$116,3 \pm 6,10^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Кроме того, как видно из табл. 1, у пациентов с ГБ II стадии повышался капиллярный резерв, о чем свиде-

тельствует увеличение пика постокклюзионной реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия.

Под влиянием кардиоаргинина отмечается улучшение реологических свойств крови, что, на наш взгляд, связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Было отмечено также снижение вязкости крови, агрегационной активности эритроцитов и повышение их деформационной способности, о чем свидетельствуют соответствующие изменения индекса агрегации и индекса деформируемости эритроцитов (табл. 2).

Таблица 2

Изменения вязкости крови, индекса агрегации и индекса деформируемости эритроцитов у пациентов с ГБ II стадии при лечении кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Вязкость крови, сПз при разных скоростях сдвига	200 c^{-1}	$3,8 \pm 0,08$
	100 c^{-1}	$3,9 \pm 0,07$
	50 c^{-1}	$4,2 \pm 0,07$
	20 c^{-1}	$4,5 \pm 0,08$
	10 c^{-1}	$4,7 \pm 0,08$
ИАЭ, у.е.	$1,21 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,01^*$
ИДЭ, у.е.	$1,02 \pm 0,00$	$1,06 \pm 0,02^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; сПз — единицы вязкости сантипуазы; ИАЭ — индекс агрегации эритроцитов; ИДЭ — индекс деформируемости эритроцитов; у.е. — условные единицы.

Препарат благоприятно влиял на агрегационную активность тромбоцитов, что, на наш взгляд, также связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Так, в группе больных, получавших кардиоаргинин, отмечено достоверное снижение процента оптической плотности как спонтанной, так и адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 3).

Таблица 3

Изменение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ГБ II стадии при лечении кардиоаргинином ($M \pm m$)

Показатель агрегации	До лечения	После лечения
Спонтанная, % ОП	$2,3 \pm 0,40$	$1,2 \pm 0,36^*$
Адреналин-индуцированная, % ОП	$51,9 \pm 9,10$	$27,8 \pm 3,62^*$
АДФ-индуцированная, % ОП	$62,8 \pm 12,04$	$31,8 \pm 3,95^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ОП — оптическая плотность.

Следовательно, у пациентов старших возрастных групп с ГБ II стадии курсовой прием кардиоаргинина снижает вязкость крови, улучшает функциональное состояние эритроцитов и снижает агрегационную способность тромбоцитов, что так важно для профилактики тромбообразования.

Дополнительного достоверного влияния на уровень АД крови препарат не оказывал.

Анализ литературных данных и результатов проведенных нами исследований дает основание утверждать, что при старении и сосудистой патологии имеет место наличие эндотелиальной дисфункции, которая связана не только с развитием морфологических изменений эндотелиоцитов, но и с ультраструктурными изменениями, нарушениями на молекулярно-биохимическом уровне [4, 5, 12, 17, 19, 20, 23, 26, 37, 41, 47, 60].

Из всего вышеизложенного следует, что коррекция эндотелиальной дисфункции является важным фактором, который не только повышает эффективность проведения терапевтических мероприятий больным при ГБ II стадии, но также, на наш взгляд, должен быть включен в комплекс профилактических мероприятий.

При выборе лекарственных средств, которые применяются в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, следует отдавать предпочтение комплексным препаратам, которые прямо либо опосредованно оказывают положительное влияние на сосудистый эндотелий. Особое внимание в этом плане привлекает предложенный препарат кардиоаргинин-Здоровье (1 мл р-ра содержит аспарагината 170 мг, диаргинина сукцината 140 мг, магния аспарагината 40 мг, калия аспарагината 45 мг), который обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия, что доказано нами при назначении его больным пожилого возраста с ГБ II стадии, так как одним из основных компонентов препарата является эндогенная аминокислота L-аргинин, являющаяся субстратом для синтеза NO. Оксид азота способствует физиологической вазодилатации и ангиопротекции, влияя на реологические свойства крови, а также на релаксацию гладкомышечной ткани сосудов, что приводит к восстановлению коронарного кровоснабжения и улучшению трофики миокарда. Также сам аргинин проявляет умеренное гиполипидемическое действие за счет снижения уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП и увеличения показателей ЛПВП, а также выраженное антиоксидантное действие, что способствует нормализации жирового обмена и снижения перекисного окисления липидов.

Следует отметить, как указывалось выше, что в состав кардиоаргинина кроме аргинина аспарагината входят диаргинина сукцинат, магния аспарагинат и калия аспарагинат. Поэтому достигнутый положительный эффект улучшения эндотелиальной функции микрососудистого русла может быть связан также с наличием указанных составляющих. Особенно это важно для пожилых людей. Так, было показано, что с возрастом происходят изменения в состоянии минерального обмена [15, 16]. Содержание калия (K^+) в плазме крови по мере старения постепенно снижается. Наряду с этим отмечается отчетливое снижение содержания калия в эритроцитах (табл. 4).

В то же время известно, что наличие K^+ играет существенную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы. Установлено, что K^+ участвует как в проведении импульсов по нервным волокнам, так и в синаптической передаче, осуществлении мышечных сокращений, поддер-

Таблица 4
Содержание калия и магния в плазме крови и в эритроцитах у практически здоровых людей разного возраста (мэкв/л)

Возраст, лет	Калий		Магний	
	Плазма крови	Эритроциты	Плазма крови	Эритроциты
20–29	4,01±0,056	74,20±2,016	1,31±0,072	2,71±0,072
30–39	4,09±0,083	75,31±2,616	1,50±0,072	2,71±0,064
40–49	3,61±0,101	73,75±2,583	1,15±0,099	2,30±0,123
50–59	3,52±0,290	74,75±2,520	1,15±0,098	2,47±0,131
60–69	3,75±0,085	69,71±1,088	1,23±0,098	2,60±0,085
70–79	3,71±0,121	67,42±1,731	1,18±0,085	2,47±0,081
80–89	3,70±0,150	72,20±2,374	1,09±0,085	2,29±0,128
90 и старше	3,42±0,200	65,00±3,427	0,82±0,066	1,81±0,214

жании нормальной сердечной деятельности [7]. Нарушение обмена K^+ приводит к изменению возбудимости нервов и мышц. Активный ионный транспорт поддерживает высокий градиент K^+ через плазменную мембрану. В небольших количествах K^+ расширяет коронарные артерии, в больших – суживает. Гипокалиемией считают стойкое снижение сывороточной концентрации калия менее 3,5 мэкв/л.

Понижение концентрации калия в крови может быть связано с приемом диуретических препаратов, в результате чего возможно возникновение тахикардии, нарушений ритма (мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия), атриовентрикулярной блокады. Особенно чувствительны к гипокалиемии пациенты, принимающие сердечные гликозиды, у которых также в этих условиях возможно развитие аритмий [7, 27, 43].

Более того, с возрастом снижается и уровень магния (Mg^{2+}). Значительные сдвиги заключаются в снижении его содержания как в эритроцитах, так и в плазме крови (см. табл. 4). Кроме того, магний является важным кофактором как усвоения калия, так и обеспечения его оптимального внутриклеточного уровня [28]. Mg^{2+} является кофактором 300 ферментных реакций, выступает незаменимым элементом в процессах, обеспечивающих поступление и расходование энергии, и участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости. Входит в структуру (пентозофосфатную) ДНК, участвует в синтезе РНК, аппарате наследственности, клеточном росте, в процессе деления клеток [29]. Ограничивает и предупреждает чрезмерное высвобождение катехоламина при стрессе, вследствие чего возможны липолиз и высвобождение свободных жирных кислот. Способствует проникновению K^+ в клетки. Одновременный дефицит калия и магния может приводить к гипокалиемии, резистентной к лечению, если не проводить коррекцию дефицита магния.

Все вышеперечисленное подтверждает участие калия и магния во всех звеньях патогенеза сердечно-сосудистых

заболеваний и необходимость коррекции указанных нарушений. Именно комбинация этих двух макроэлементов позволит более эффективно препятствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистых заболеваний и избежать осложнений.

Особого внимания заслуживает также наличие в составе препарата янтарной кислоты. Более того, показано, что янтарная кислота повышает устойчивость организма к гипоксии. В то же время известно, что при старении организма возникает гипоксия, которая имеет сложный характер – гипоксическая, циркуляторная и тканевая [13]. В этой связи наличие в составе этого препарата диаргинина сукцината имеет большое значение, особенно для людей старших возрастов. Кроме того, янтарная кислота известна как мощный энергетический компонент, важнейший субстрат цикла трикарбоновых кислот, или цикла Кребса. Добавление сукцината извне активирует цикл Кребса. Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты за счет шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в мозге, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [3, 51]. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы. Дополнительный прием янтарной кислоты способствует лучшей адаптации организма к окружающим условиям, а значит, продлению жизни и улучшению ее качества [30].

Приведенные данные позволяют понять механизмы, которые лежат в основе широкого спектра фармакологических эффектов нового препарата кардиоаргинин-Здоровье, а также определить вклад отдельных составляющих данного комплексного препарата и звенья метаболизма в организме.

Таким образом, выявленные вазодилатирующие свойства и положительное влияние на систему гемостаза определяют терапевтическую эффективность кардиоаргинина при лечении больных старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией и, в частности, пациентов с ГБ, а также может быть использовано для профилактики развития заболеваний.

Список литературы

1. Безруков В.В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В.В. Безруков, Н.В. Сикало, О.В. Берук // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 79–82.
2. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В.В. Безруков, П.В. Сикало, О.К. Кульчицький, О.В. Ніжанковська // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128–135.
3. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д.А. Назипова, О.Б. Ибрагимов, В.Ф. Богоявленский [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 24–29.
4. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Л. Завгородняя. – Х., 2006. – 92 с.
5. Дужак Г.В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції мікросудинного русла: автореферат дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.03. «Нормальна фізіологія» / Дужак Георгій Володимирович; ДУ «Інститут геронтології АМН України». – К., 2009. – 20 с.
6. Забіяка Л.К. Периферичний кровообіг і кисневе забезпечення тканин у хворих похилого віку на гіпертонічну хворобу та її зміни під впливом гіпотензивної терапії: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Забіяка Людмила Климентівна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – Київ, 2002. – 24 с.
7. Иежица И.Н. Калий-магниевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции / И.Н. Иежица, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 1. – С. 23–41.
8. Киричук В.Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки (обзор литературы) / В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 23–29.
9. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности кораргина при заболеваниях органов кровообращения / О.В. Коркушко, Л.П. Купраш, Н.А. Горчакова [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 3–4. – С. 5–21.
10. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 43–48.
11. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы, их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 5–14.
12. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–11.
13. Коркушко О.В. Гипоксия и старение / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов. – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
14. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 125 с.
15. Купраш Л. П. К вопросу о возрастных особенностях водно-электролитного обмена (клинико-экспериментальные данные) / Л.П. Купраш, В.Г. Костюченко // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1970–1971. – К., 1971. – С. 393–401.

16. Купраш Л.П. Некоторые особенности ионограммы плазмы крови и эритроцитов у долгожителей / Л.П. Купраш // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1972. – К., 1973. – С. 232–234.
17. Лішневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Лішневська Вікторія Юрївна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2004. – 47 с.
18. Лішневська В.Ю. Порушення функції ендотелію як причина недостатньої активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу у осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою / В.Ю. Лішневська, О.І. Парасюк // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 1–2. – С. 133–137.
19. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
20. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
21. Носкова Т.А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т.А. Носкова, О.В. Гриців, У.М. Книш // Укр. мед. вісті. – 2003. – № 1. – С. 215.
22. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргинина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, О.В. Нижанковская, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 1. – С. 77–80.
23. Парасюк О.І. Вікові зміни проангіогенної активності ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та їх корекція: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Парасюк Олена Ігорівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України. – К., 2013. – 20 с.
24. Пат. 46415А України, МПК А61В5/00, А61В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку; Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; Заявл. 11.07.2001; Опублік. 15.05.2002; Бюл. № 5.
25. Сагач В.Ф. Порушення ендотеліозалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, О.В. Базиліук // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 17–21.
26. Сагач В.Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения: матеріали II міжнародної конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 / Інститут геронтології АМН України. – К., 2002. – С. 270–273.
27. Синтез и изучение анитаритмической активности новых биологически активных веществ – доноров калия и магния / А.С. Берлянд, А.А. Прокопов, А.Г. Муляр, М.Т. Гасанов // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41, № 12. – С. 12–15.
28. Сравнительная оценка параметров, характеризующих всасывание магния у волонтеров при однократном пероральном приеме оротата магния и комбинации оротата магния и оротата калия / Е.В. Ших, Ж.М. Сизова, А.Н. Лобжанидзе [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – № 6. – С. 30–32.
29. Торшин И.Ю. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 11. – С. 107–111.
30. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы / А.Л. Коваленко, П.А. Белякова, М.Г. Романцов [и др.] // Врач. – 2000. – Т. 26. – С. 127–130.
31. Фролькис В.В. Роль эндотелия в возрастных изменениях реактивности сосудов к действию физиологически активных веществ / В.В. Фролькис, О.В. Базиліук, Н.В. Сыкало // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 83–90.
32. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К.: Наук. думка, 1994. – 248 с.
33. Чинова В.П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (еналаприл, амлодипін, небіволл – довготривалі спостереження): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Чинова Валентина Петрівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2005. – 24 с.
34. Cardilo C. Selective nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium dependent vasodilatation / C. Cardilo, C. Kilcoyne // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 9. – P. 851–856.
35. Ceremuzynski L. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patient with stable angina pectoris / L. Ceremuzynski, C. Chamiez // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333.
36. Effect of age on rabbit aortic responses to relaxant endothelium-dependent and endothelium-independent agents / A. Chenellato, L. Pandolfo, E. Ragazzi et al. // Blood Vessels. – 1991. – N 28. – P. 358–365.
37. Effects of Aging and Hypertension on the Microcirculation / M.A. James, J. Tullett, A.G. Hemsley, A.C. Shore // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 968–974.
38. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P.S. Tsao, L.M. McEvoy, H. Drexler et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2127–2182.
39. Frolkis V.V. The Aging Cardiovascular System. Physiology and Pathology / V.V. Frolkis, V.V. Bezrukov,

- O.K. Kulchitsky. – New York: Springer Publishing Company, Inc., 1996. – 238 p.
40. Furchgott R. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. Furchgott, J. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
 41. Halcox J. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenck, G. Zalos // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
 42. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress / D.G. Harrison // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 11–17.
 43. Iezhitsa I.N. Potassium magnesium homeostasis: physiology, pathophysiology, clinical consequences of deficiency and pharmacological correction / I.N. Iezhitsa, A.A. Spasov // *Usp. Fiziol. Nauk.* – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 23–41.
 44. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease / W.H. Yin, J.W. Chen, C. Tsai et al. // *Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 988–997.
 45. L-arginine improves endothelial-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / M.A. Creager, S.J. Gallagher, X.J. Giron et al. // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 1248–1253.
 46. L-arginine Normalizes Coronary Vasomotion in Long Term Smokers / R. Campisi, J. Czernin, H. Schoder et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 491–497.
 47. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G. Noll // *Atherosclerosis*. – 1995. – Vol. 118. – P. S.81–S.90.
 48. Luscher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 10 (suppl 11). – P. II-3–II-10.
 49. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis – a clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades et al. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc Med.* – 2007. – Vol. 4 (5). – P. 274–83.
 50. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Geivaltig, G. Kojda // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
 51. Muscari C. Mitochondrial function and superoxide generation from submitochondrial particles of aged rat hearts / C. Muscari, M. Frascaro, C. Guarnieri, C.M. Caldarera // *Biochim Biophys Acta*. – 1990. – Vol. 1015, N 2. – P. 200–204.
 52. Nemathakhsh M., Haghighiylavanmard S., Mahmoodi F., Monaiemi A.R. The prevention of endothelial dysfunction through endothelial cell apoptosis inhibition in a hypercholesterolemic rabbit model: the effect of L-arginine supplementation / M. Nemathakhsh, S. Haghighiylavanmard, F. Mahmoodi, A.R. Monaiemi // *Lipids in Health and Disease*. – 2008. – Vol. 7. – P. 27.
 53. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / B.S. Oemar, M.R. Tschudi, N. Godoy et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2494–2498.
 54. Tarry W.C. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / W.C. Tarry, R.G. Makhoul // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 938–943.
 55. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341–1381.
 56. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36.
 57. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18 (Suppl. E). – P. 19–29.
 58. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction in hypertension / P. M. Vanhoutte // *J. Hypertens.* – 1996. – 14 (5). – P. S83–S93.
 59. Vanhoutte P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators. Prog. / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // *Cardiovasc. Dis.* – 1996. – Vol. 39. – P. 229–238.
 60. Vita J. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk / J. Vita, J.F. Keaney // *Circulation*. – 2002. – № 6. – P. 640–642.

Вплив курсового застосування кардіоаргініну на судинорухову функцію ендотелію у пацієнтів старше 60 років з гіпертонічною хворобою

О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Б. Шатило, О.В. Бондаренко

РЕЗЮМЕ. Останніми роками широко вивчається роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, тромбозів тощо.

Метою цього дослідження було вивчення впливу курсового введення кардіоаргініну на судинорухову функцію ендотелію у пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою (ГБ) II стадії.

Матеріал і методи. Обстежено 20 хворих віком 60–80 років з ГБ II стадії. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали методом лазерної доплерівської флоуметрії за результатами проби з реактивною постоклюзійною гіперемією на двоканальному флоуметрі BLF-21D компанії «Transonic

Systems Inc.», США. В'язкість крові і функціональний стан еритроцитів визначали за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія). Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двокальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA («Біола», Росія) турбидиметричним методом. Визначали спонтанну, адреналін- і АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів.

Результати. Встановлено, що препарат кардіоаргінін має виражену ендотеліозавісиму судинорозширювальну дію у хворих похилого віку з ГХ ІІ стадії, що пов'язано з його стимулюючим впливом на синтез ендотеліального фактора релаксації – оксиду азоту. Крім того, застосування кардіоаргініна достовірно покращувало реологічні властивості крові у даних пацієнтів.

Висновки. Таким чином, виявлені вазодилатуючі властивості позитивно впливають на систему гемостазу та визначають терапевтичну ефективність кардіоаргініну при лікуванні хворих старших вікових груп з ГБ.

Ключові слова: кардіоаргінін, ендотеліальна функція, гіпертонічна хвороба.

Effect of course treatment with cardioarginine on endothelium vascular motor function in patients over 60 with hypertensive disease

O.V. Korkushko, G.V. Duzhak, V.B. Shatilo, E.V. Bondarenko

SUMMARY. In recent years the researchers' interest has been focused on studying the role of endothelial function in the pathogenesis of cardio-vascular diseases, in particular, ischemic heart disease, hypertensive disease, platelets, etc.

Purpose: The aim of this work was to study effects of administration of cardioarginine on vascular motor function of the endothelium in elderly patients with stage 2 hypertensive diseases (HD).

Patients and Methods: The study included 20 patients aged 60–80 years with stage 2 hypertensive disease. Endothelial dysfunction was assessed by laser Doppler flowmetry based on the results of reactive post-occlusive hyperemia test on two-channel flowmeter BLF-21D (Transonic Systems Inc., USA).

Blood viscosity and erythrocyte functioning were measured by means of rotation viscosimeter ARR-2 (Russia). Aggregation activity of thrombocytes was studied on two-channel laser platelet aggregation analyzer 230LA (Biola, Russia) by means of the turbidimetric method to determine spontaneous, adrenaline- and ADP-induced aggregation of platelets

Results: The drug cardioarginine has produced a marked endothelium-dependent vascular- dilatory effect in elderly patients with stage 2 hypertensive disease owing to its stimulating impact on the synthesis of endothelial factor of relaxation – nitrogen oxide. In addition, owing to cardioarginine treatment the blood rheologic properties have improved considerably.

Conclusion: The established vasodilatory properties of influence positively on the homeostasis and determine therapeutic effectiveness of cardioarginine in the treatment of elderly patients with hypertensive disease.

Key words: cardioarginine, endothelial function, hypertensive disease.

Адрес для переписки:

Дужак Георгий Владимирович

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1-053.9:612.826.33.018.2

І.А. Антонюк-Щеглова, О.В. Бондаренко

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Ефективність застосування мелатоніну у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою

АНОТАЦІЯ

Вивчено ефективність застосування мелатоніну в якості антигіпертензивної монотерапії у 23 пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою II стадії та артеріальною гіпертензією 1-го ступеня. При застосуванні мелатоніну в дозах 1,5 мг та 3 мг (препарат в кожній дозі використовували протягом 14 днів) цільовий рівень артеріального тиску (АТ) було досягнуто у 52% хворих. Спостерігалось вірогідне зниження середньодобового систолічного артеріального тиску переважно за рахунок середньонічного САТ. Антигіпертензивна дія мелатоніну посилювалась у разі підвищення дози від 1,5 до 3 мг. Під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг також вірогідно зменшувались величина та швидкість ранкового підвищення АТ. При цьому у хворих покращився функціональний стан ендотелію мікросудин і вегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, мелатонін, судинорухова функція ендотелію, добовий профіль артеріального тиску, вегетативна нервова регуляція серцево-судинної системи.

Одним з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи (ССС) в світі і, зокрема, в Україні є гіпертонічна хвороба (ГХ). Частота ГХ серед дорослого населення коливається від 30 до 50%, зростаючи з віком, і є основною причиною високої смертності та інвалідизації людей старшого віку [1].

Загальновідомо, що в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) значне місце посідає порушення рівноваги між пресорними та депресорними механізмами нейрогуморальної регуляції діяльності ССС [1–4].

Особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції належить пінеальній залозі. Мелатонін, який вона синтезує, знижує активність пресорних механізмів нейроендокринної регуляції, регулює тонус судин через специфічні М-рецептори ендотелію, а також обмежує судинозвужувальні ефекти норадреналіну, вазопресину, ендотеліну-1 та інших біологічно активних субстанцій, покращує стан барорефлекторної регуляції та проявляє виражені антиоксидантні властивості [5–7].

Останніми роками проводяться дослідження, спрямовані на з'ясування значущості змін мелатонінутворювальної функції епіфіза в розвитку АГ. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що видалення епіфіза спричиняє розвиток АГ [8]. Підвищення артеріального тиску (АТ) спостерігали у щурів зі збереженим епіфізом, але з порушеною мелатонінутворювальною функцією внаслідок цілодобового освітлення, тоді як

уведення екзогенного мелатоніну нормалізує підвищений АТ у експериментальних тварин [9, 10].

В клінічних дослідженнях за даними обстеження пацієнтів молодого та середнього віку з ГХ також було визначено, що в осіб з нормальним добовим профілем АТ («dippers») значно підвищувалась екскреція із сечею 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС) вночі (на $8,2 \pm 1,7$ мкг), тоді як у пацієнтів з порушеним профілем АТ («non-dippers») підвищення екскреції 6-ГМС становило лише $2,6 \pm 0,8$ мкг (різниця між групами $p < 0,05$) [11]. Зміни нічної екскреції 6-ГМС у хворих корелювали зі змінами середнього АТ. Автори вважають, що недостатня продукція мелатоніну вночі є одним із механізмів патогенезу АГ.

У наших попередніх дослідженнях було визначено, що у пацієнтів літнього віку з ГХ II стадії нічна екскреція 6-ГМС нижча, ніж у здорових літніх людей, що свідчить про більш значне порушення функціонального стану епіфіза в осіб з підвищеним АТ [12]. Крім того, у пацієнтів з ГХ і недостатнім зниженням вночі АТ («non-dippers») виявлено найнижчий рівень нічної екскреції 6-ГМС, що свідчить про важливу роль зниженої продукції мелатоніну як одного з механізмів патогенезу ГХ у людей похилого віку.

Враховуючи те, що у хворих похилого віку з ГХ II стадії мелатонінутворювальна функція епіфіза значно гірша, ніж у здорових людей відповідного віку, обґрунтованим є застосування замісних доз мелатоніну для компенсації функціональної недостатності епіфіза.

Мета дослідження – визначення ефективності курсової монотерапії мелатоніном у хворих літнього віку з ГХ II стадії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 23 хворих віком 60–74 роки з АГ 1-го ступеня (АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.). У цих пацієнтів підвищення АТ було непостійним, його рівень під час вимірювання в домашніх умовах не перевищував 150/95 мм рт. ст. і гіпотензивні препарати вони приймали тільки епізодично, попри рекомендації лікарів. Їм було запропоновано взяти участь у дослідженні з вивчення гіпотензивного ефекту мелатоніну. В подальшому 23 пацієнти з ГХ і АГ 1-го ступеня, які дали згоду на подальше дослідження, отримували впродовж перших 7 днів по 21.00 таблетку плацебо. На наступному етапі їм призначали мелатонін: у перші 14 діб – у дозі 1,5 мг о 21.00, у наступні 14 діб – у дозі 3 мг.

В період обстеження було заборонено вживання алкоголю, кави та лікарських засобів, які впливають на мелатонінотворювальну функцію епіфіза.

Пацієнтам, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова АМН України», відміняли попередню антигіпертензивну терапію і протягом 7 діб о 21.00 вони отримували таблетку плацебо. В цей період визначали нічну екскрецію 6-ГМС, проводили добове моніторування АТ (ДМАТ), вивчали функціональний стан ендотелію мікросудин і стан автономної нервової регуляції ССС.

Сечу збирали в період з 22.00 до 7.00 і за допомогою імуноферментного методу визначали в ній концентрацію 6-ГМС на аналізаторі «Multiscan EX» («Labsystems», Фінляндія) з використанням стандартних наборів компанії «ABL-Humburg GmbH» (Німеччина). Вираховували нічну екскрецію шляхом множення концентрації 6-ГМС на об'єм сечі (в мкг) [13].

ДМАТ проводили за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма «Meditech», Угорщина). АТ вимірювали кожні 15 хв в денні години (6.00–22.00) та кожні 30 хв – у нічні (22.00–6.00).

Критерієм достатнього антигіпертензивного ефекту вважали зниження показника середньодобового середнього АТ на 5 мм рт. ст. або більше.

Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc.», США) в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя [14].

Спочатку вимірювали ОШШК у вихідному стані (ОШШК_{вих}), потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетою, у якій тиск перевищував рівень систолічного АТ (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відзначено зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин азоту оксиду. В цей період визначали показники максимальної ОШШК (ОШШК_{макс}) та

тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ($t_{\text{відн}}$).

Для оцінки стану вегетативної нервової регуляції діяльності ССС проводили ДМ варіабельності ритму серця (ВРС). Для аналізу ВРС використовували методику розрахунку спектра потужності, що ґрунтується на перетворенні Фур'є і дозволяє кількісно оцінити високочастотну (HF: 0,15–0,4 Гц), низькочастотну (LF: 0,04–0,15 Гц) та дуже низькочастотну (VLF: 0,003–0,04 Гц) компоненти ВРС. Визначали також нормалізовані значення LF і HF (в %) та відношення LF/HF, що характеризує вегетативний баланс [15].

Для оцінки стану ліпідного обміну за стандартними біохімічними методиками визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької щільності (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові.

Монотерапію мелатоніном (Віта-мелатонін, «Київський вітамінний завод») призначали протягом перших 14 діб в дозі 1,5 мг о 21.00, упродовж наступних 14 діб – у дозі 3 мг. По закінченні лікування з використанням препарату в кожній дозі проводили обстеження пацієнтів за допомогою перерахованих методик.

Дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення EXCEL. Вірогідність різниці між групами та вірогідність змін показників оцінювали параметричним методом за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У більшості хворих літнього віку монотерапія мелатоніном протягом 4 тиж зумовила вірогідний антигіпертензивний ефект за результатами ДМАТ. Так, зниження на 5 мм рт. ст. або більше середньодобового середнього АТ зареєстровано у 13 (56,5%) з 23 осіб, а цільовий рівень середньодобового АТ, який експерти ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії вважають нормою (125–130/80 мм рт. ст.) [16], був досягнутий у 12 (52,2%) пацієнтів. Зокрема, у 8 пацієнтів антигіпертензивний ефект спостерігали вже за використання мелатоніну в дозі 1,5 мг, а у разі її підвищення до 3 мг АТ знизився у 13 хворих. У 10 (43,5%) пацієнтів монотропія мелатоніном виявилась неефективною.

Аналіз змін показників ДМАТ у всіх пацієнтів підтвердив вірогідне зниження середньодобових показників АТ через 2 тиж прийому мелатоніну в дозі 1,5 мг/добу, зокрема САТ – на $4,7 \pm 1,6$ мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) – на $3,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., середнього АТ – на $3,3 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) (табл. 1). Зазначений ефект мелатоніну спостерігали як в денний, так і в нічний періоди доби.

Нормалізувальний вплив препарату на підвищений рівень АТ підтверджують зміни індексу часу САТ та ДАТ, які відображають процент вимірів АТ, що перевищують нормальні значення протягом доби, дня або ночі.

Ретроспективний аналіз показав, що до початку застосування мелатоніну у пацієнтів з ГХ з достатнім

Таблиця 1

Показники ДМАТ та їхні зміни під впливом мелатоніну (МЛ) у хворих похилого віку з ГХ II стадії і АГ 1-го ступеня ($M \pm m$)

Показник	До лікування	На фоні прийому МЛ _{1,5}	Зміни під впливом прийому МЛ _{1,5}	На фоні прийому МЛ ₃	Зміни під впливом прийому МЛ ₃
Середньодобовий (мм рт. ст.) САТ ДАТ середній АТ	135,6 $\pm$ 1,3 77,3 $\pm$ 1,1 96,5 $\pm$ 1,1	130,9 $\pm$ 1,4 74,0 $\pm$ 0,9 93,1 $\pm$ 0,9	-4,7 $\pm$ 1,6** -3,3 $\pm$ 0,9** -3,3 $\pm$ 1,0**	131,3 $\pm$ 1,7 74,6 $\pm$ 1,1 93,4 $\pm$ 1,2	-4,2 $\pm$ 1,9* -2,7 $\pm$ 1,2* -3,0 $\pm$ 1,4*
Середньоденний (мм рт. ст.) САТ ДАТ середній АТ	138,9 $\pm$ 1,3 80,0 $\pm$ 1,2 99,8 $\pm$ 1,1	134,6 $\pm$ 1,3 76,6 $\pm$ 1,2 95,5 $\pm$ 1,1	-4,3 $\pm$ 1,6* -3,4 $\pm$ 1,2** -4,3 $\pm$ 1,3**	134,5 $\pm$ 1,5 77,7 $\pm$ 1,0 96,6 $\pm$ 1,0	-4,4 $\pm$ 1,9* -2,3 $\pm$ 1,1* -3,1 $\pm$ 1,3*
Середньонічний (мм рт. ст.) САТ ДАТ середній АТ	128,7 $\pm$ 2,2 70,7 $\pm$ 1,6 90,0 $\pm$ 1,7	123,5 $\pm$ 2,4 66,9 $\pm$ 1,4 85,8 $\pm$ 1,7	-5,1 $\pm$ 2,1* -3,8 $\pm$ 1,3** -4,2 $\pm$ 1,5**	125,0 $\pm$ 2,3 69,2 $\pm$ 1,9 87,7 $\pm$ 1,9	-3,7 $\pm$ 2,4 -1,5 $\pm$ 1,9 -2,3 $\pm$ 2,0
Індекс часу САТ, % за добу вдень вночі	53,1 $\pm$ 2,9 45,2 $\pm$ 3,6 68,9 $\pm$ 4,7	40,3 $\pm$ 3,6 32,9 $\pm$ 3,5 54,6 $\pm$ 6,0	-12,8 $\pm$ 3,6** -12,3 $\pm$ 3,9** -14,3 $\pm$ 4,4**	41,6 $\pm$ 4,2 33,2 $\pm$ 4,2 61,1 $\pm$ 6,4	-11,5 $\pm$ 4,9* -11,9 $\pm$ 4,9* -7,8 $\pm$ 6,3
Індекс часу ДАТ, % за добу вдень вночі	17,0 $\pm$ 2,8 16,3 $\pm$ 2,9 18,3 $\pm$ 4,2	10,4 $\pm$ 1,7 11,6 $\pm$ 2,4 8,4 $\pm$ 2,2	-6,5 $\pm$ 2,6* -4,7 $\pm$ 2,5 -9,8 $\pm$ 4,2*	12,5 $\pm$ 2,8 11,6 $\pm$ 2,5 17,3 $\pm$ 5,7	-4,4 $\pm$ 3,1 -4,7 $\pm$ 2,8 -0,9 $\pm$ 5,6

Примітки: вірогідність змін показника під впливом лікування (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

антигіпертензивним ефектом монотерапії були вірогідно вищі показники САТ, LFN та середнього АТ в різні періоди доби, а також вищі рівні індексу часу ДАТ, ніж у хворих з відсутністю ефекту мелатоніну.

У підгрупі хворих з антигіпертензивним ефектом монотерапії вже через 2 тиж застосування мелатоніну у дозі 1,5 мг/добу відбулось вірогідне зниження середньодобового, середньоденного і середньонічного рівня АТ (табл. 2). Ефективність лікування підтверджує також зниження показників індексу часу САТ і ДАТ.

При підвищенні дози мелатоніну до 3 мг спостерігали додаткове зниження середньодобового САТ і середнього АТ, а також середньоденного САТ.

Крім цього, під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг величина ранкового підвищення САТ зменшилась на 15,6 $\pm$ 5,0 мм рт. ст., а швидкість ранкового підвищення САТ і ДАТ – на 3,3 $\pm$ 1,4 та 2,2 $\pm$ 1,2 мм рт. ст./год відповідно (див. табл. 2).

Ретроспективний аналіз засвідчив, що у хворих, в яких відзначено антигіпертензивний ефект мелатоніну, до початку лікування були гірші показники функціонального стану ендотелію, ніж в осіб, у яких не було досягнуто ефекту при монотерапії. У пацієнтів 1-ї підгрупи застосування мелатоніну сприяло покращанню функціонального стану ендотелію мікросудин. Зокрема, вірогідно зросли ОШШК в спокої та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень після проби з реактивною гіперемією (табл. 3).

При застосуванні мелатоніну в дозі 3 мг позитивний вплив на ендотелій дещо посилювався.

В той же час у хворих 2-ї підгрупи не відзначено сприятливих змін показників судинорухової функції ендотелію (див. табл. 3).

Отримані результати свідчать про те, що монотерапія мелатоніном нормалізує порушену судинорухову функцію ендотелію у хворих літнього віку з ГХ. А покращання функціонального стану ендотелію є одним із механізмів антигіпертензивної дії препарату.

Дані літератури вказують на те, що мелатонін чинить сприятливий вплив і на стан вегетативної нервової регуляції CCC – зокрема після його прийому знижується активність симпатичної і посилюється тонус парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи [17]. Вважають, що такі зміни автономної нервової регуляції причетні до антигіпертензивного ефекту мелатоніну.

Аналіз показників ВРС показав, що монотерапія мелатоніном сприяє підвищенню нормалізованого показника потужності HFn вночі та до зростання амплітуди його добового ритму (рис. 1), тобто до посилення парасимпатичних впливів на CCC в період максимальної дії препарату.

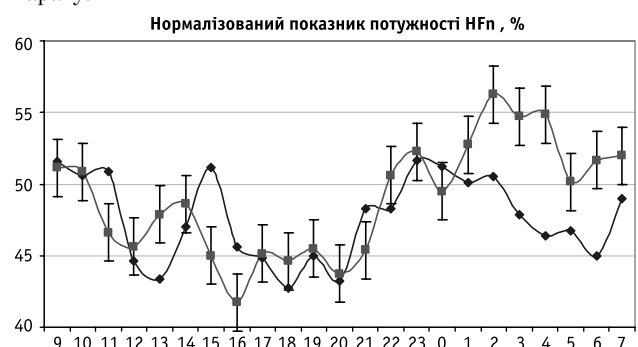


Рис. 1. Добові ритми показника парасимпатичної активності (HFn) у хворих літнього віку з ГХ II стадії до та під час монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг/добу (прийом мелатоніну о 21.00)

Таблиця 2

Показники ДМАТ та їхні зміни під впливом монотерапії мелатоніном у різних дозах у хворих літнього віку з ГХ ІІ стадії залежно від ефективності лікування ($M \pm m$). МЛ_{1,5} – мелатонін 1,5 мг; МЛ₃ – мелатонін 3 мг

Показник	Підгрупа з антигіпертензивним ефектом мелатоніну (n=13)					Підгрупа без антигіпертензивного ефекту мелатоніну (n=10)				
	До лікування	На фоні прийому МЛ _{1,5}	Зрушення під впливом прийому МЛ _{1,5}	На фоні прийому	Зрушення під впливом прийому МЛ ₃	До лікування	На фоні прийому МЛ _{1,5}	Зрушення під впливом прийому МЛ _{1,5}	На фоні прийому МЛ ₃	Зрушення під впливом прийому МЛ ₃
Середньодобовий (мм рт. ст.)										
САТ	138,3±1,7	130,1±1,8	-8,2±2,0**	127,7±1,9	-10,5±1,8**#	132,2±1,4^	132,0±2,3	-0,2±2,0	136,1±2,2	3,9±1,7*
ДАТ	79,9±1,1	75,0±0,8	-4,9±1,4*	73,3±1,2	-6,5±1,2**	74,1±1,5^	72,8±1,9	-1,3±1,1	76,3±2,1	2,2±1,3
середній АТ	99,4±1,2	93,6±1,0	-5,7±1,4**	91,4±1,3	-8,0±1,3**#	92,7±1,4^	92,5±1,8	-0,2±1,1	96,0±2,0	3,3±1,1*
Середньоденний (мм рт. ст.)										
САТ	141,0±1,6	133,8±1,9	-7,2±2,1*	130,8±1,7	-10,2±1,9**#	136,2±1,9^	135,6±1,9	-0,6±2,2	139,3±1,9	3,1±2,2
ДАТ	82,7±1,3	78,3±1,4	-4,4±1,5*	76,6±1,0	-6,2±1,1**	76,6±1,9^	74,5±2,1	-2,1±1,9	79,2±1,8	2,6±0,6*
середній АТ	102,3±1,2	96,5±1,4	-5,8±1,6*	94,6±1,0	-7,6±1,2**	96,6±1,6^	94,2±1,7	-2,4±2,1	99,2±1,7	2,6±0,9*
Середньонічний (мм рт. ст.)										
САТ	132,8±2,6	123,2±2,5	-9,2±2,7*	121,7±2,6	-10,6±2,4*	124,0±3,3^	124,0±4,6	0,0±2,6	129,2±3,7	5,2±2,9
ДАТ	73,9±1,9	67,9±1,3	-6,0±2,0*	68,5±2,5	-5,4±2,5*	66,7±2,2^	65,6±3,0	-1,1±1,4	70,1±3,1	3,4±2,2
середній АТ	93,4±2,0	86,4±1,6	-7,0±2,1*	86,1±2,4	-7,3±2,3*	85,7±2,4^	85,1±3,3	-0,6±1,7	89,9±3,2	4,2±2,3
Величина ранкового підвищення (мм рт. ст.)										
САТ	46,3±6,6	43,9±4,8	-2,4±8,2	30,6±4,1	-15,6±5,0**#	42,8±3,6	45,1±3,1	2,3±3,0	39,1±5,9	-3,7±5,7
ДАТ	32,5±4,3	29,8±3,2	-2,7±6,4	23,7±3,6	-8,7±5,2	35,8±5,5	32,3±2,7	-3,5±5,1	26,9±3,6	-8,9±6,8
Швидкість ранкового підвищення (мм рт. ст./год)										
САТ	9,1±1,6	8,7±0,8	-0,4±2,0	5,8±0,6	-3,3±1,4*	9,0±1,6	12,3±4,1	2,6±2,9	7,9±1,2	-1,7±2,2
ДАТ	6,0±0,9	5,6±0,7	-0,4±1,5	3,7±0,6	-2,2±1,2	7,5±1,9	7,9±2,9	0,4±3,2	5,4±0,8	-2,0±1,9

Примітки: вірогідність змін показника під впливом лікування (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); # – вірогідність різниці між змінами показника при застосуванні мелатоніну в двох дозах ($p < 0,05$); ^ – вірогідність різниці між підгрупами до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники ОШШК та їхні зміни під впливом лікування у хворих літнього віку з ГХ ІІ стадії залежно від ефективності монотерапії мелатоніном ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа з антигіпертензивним ефектом мелатоніну (n=13)					Підгрупа без антигіпертензивного ефекту мелатоніну (n=10)				
	До лікування	На фоні прийому МЛ _{1,5}	Зміни під впливом прийому МЛ _{1,5}	На фоні прийому МЛ ₃	Зміни під впливом прийому МЛ ₃	До лікування	На фоні прийому МЛ _{1,5}	Зміни під впливом прийому МЛ _{1,5}	На фоні прийому МЛ ₃	Зрушення під впливом прийому МЛ ₃
ОШШК в стані спокою, мл/хв·100 г тканини	0,93±0,06	1,07±0,06	0,14±0,06*	1,09±0,07	0,16±0,07*	1,05±0,2	1,05±0,08	-0,01±0,05	1,08±0,07	0,03±0,07
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	84±7	99±8	15±6*	105±7	21±6*	103±8	100±8	-3±8	113±12	10±12

Примітки: * – вірогідність змін під впливом лікування ($p < 0,05$); МЛ_{1,5} – мелатонін у дозі 1,5 мг/добу, МЛ₃ – мелатонін у дозі 3 мг/добу.

Поряд з цим у хворих, які отримували мелатонін, вночі зменшується нормалізований показник потужності LFp, що свідчить про послаблення впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи (рис. 2).

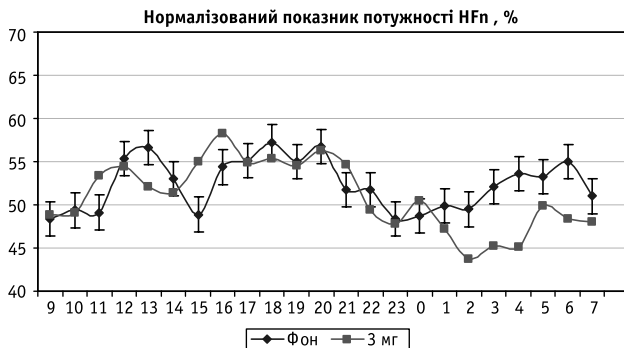


Рис. 2. Добові ритми показника симпатичної активності у хворих літнього віку з ГХ II стадії до та під час монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг/добу (прийом препарату о 21.00)

Таким чином, у хворих літнього віку з ГХ II стадії мелатонін чинить нормалізуючий вплив на вегетативну нервову регуляцію діяльності ССС переважно вночі, що сприяє покращенню порушеного добового профілю АТ.

Що ж до показників ліпідного профілю сироватки крові, то у 66% хворих перед призначенням мелатоніну рівень ЗХС перевищував 5,2 ммоль/л, а у 34% осіб він був нижче 5,2 ммоль/л. У підгрупі з підвищеним початковим рівнем ЗХС через 4 тиж застосування мелатоніну поряд з покращанням сну рівень ХС ЛПНЩ знизився на 10,3%, а індекс атерогенності – на 11,8% ($p < 0,05$). Відзначено також тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПВЩ (табл. 4). У той же час у підгрупі з нормальним початковим рівнем ЗХС застосування мелатоніну не призвело до будь-яких змін показників ліпідного профілю крові.

Встановлено, що у хворих літнього віку з ГХ у разі застосування мелатоніну в дозах 1,5 мг та 3 мг досягається компенсація функціональної недостатності пінеальної залози, покращується функціональний стан ендотелію мікросудин (вірогідно збільшуються ОШШК в спокої та тривалість періоду відновлення ОШШК), а також нормалізується стан вегетативної регуляції діяльності ССС.

Завдяки цим та іншим механізмам у пацієнтів з ГХ II стадії і АГ 1-го ступеня під впливом мелатоніну знижується рівень АТ.

Висновки

1. Монотерапія мелатоніном у замісних дозах (1,5–3 мг) протягом 4 тиж зумовлює достатній антигіпертензивний ефект (за результатами ДМАТ) у 57% хворих літнього віку з АГ 1-го ступеня. Антигіпертензивна дія мелатоніну посилюється за підвищення дози від 1,5 до 3 мг. Під впливом монотерапії мелатоніном у дозі 3 мг також вірогідно зменшуються величина та швидкість ранкового підвищення АТ.

2. Монотерапія мелатоніном покращує судинорухову функцію ендотелію.

3. У хворих літнього віку з ГХ II стадії під впливом монотерапії мелатоніном посилюється парасимпатичний і послаблюється симпатичний вплив на ССС вночі, що сприяє нормалізації порушеного добового профілю АТ.

Список літератури

1. Дядек А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядек, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 322 с.
2. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста / А.В. Агафонов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко, Ю.В. Бочков // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 3. – С. 25–28.
3. Daytime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs, J.A. Staessen [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 41–42.
4. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 994–1005.
5. Alonso M. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle / M. Alonso, P.S. Collado, J. Gonzalez-Gallego // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 8–14.
6. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis / D. Acuna-Castroviejo,

Таблиця 4

Показники ліпідного профілю сироватки крові та їхні зміни через 4 тиж лікування порушень сну мелатоніном у хворих похилого віку з ГХ ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа з початковою концентрацією ЗХС вище 5,2 ммоль/л		
	До лікування	Зміни під впливом прийому мелатоніну (1,5 мг)	Зміни під впливом прийому мелатоніну (3 мг)
ЗХС, ммоль/л	6,36 $\pm$ 0,2	– 0,17 $\pm$ 0,2	– 0,36 $\pm$ 0,15*
ТГ, ммоль/л	1,82 $\pm$ 0,22	– 0,04 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,42 $\pm$ 0,07	– 0,01 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,06 $\pm$ 0,22	– 0,12 $\pm$ 0,17	– 0,42 $\pm$ 0,18*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83 $\pm$ 0,1	– 0,02 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,08
Індекс атерогенності, ум. од.	3,54 $\pm$ 0,24	0,02 $\pm$ 0,22	– 0,42 $\pm$ 0,15*

Примітка: * – вірогідність змін під впливом лікування ($p < 0,05$).

- G. Escames, L.C. Lopez [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – № 2. – P. 159–168.
7. Girouard H. Inhibitory effect of melatonin on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, N 4. – P. 339–346.
 8. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat / G.M. Vaughan, R. Becker, J. Allen, M. Vaughan // *J. Endocrinol. Invest.* – 1979. – Vol. 2. – P. 281–286.
 9. Holmes S.W. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat / S.W. Holmes, D. Sugden // *Brit. J. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 56. – P. 360–364.
 10. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, C. Chulak, M. Lejossec [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 21. – P. 179–188.
 11. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients / M. Jonas, D. Garfinkel, N. Zisapel [et al.] // *Blood Press.* – 2003. – Vol. 12, № 1. – P. 19–24.
 12. Коркушко О.В., Бондаренко Л.А., Шатило В.Б. [и др.] Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия: экспериментально-клиническое исследование // *Журн. АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 373–381.
 13. Girotti L., Lago M., Ianovsky O. [et al.] Low urinary 6-sulphatozymelatonin levels in patients with coronary artery disease // *J. Pineal Res.* – 2000. – Vol. 29, N 3. – P. 138–142.
 14. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. – М.: ОАО Изд-во Медицина, 2005. – 256 с.
 15. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. Барорефлекторная регуляция сердечно-сосудистой системы при старении // *Кровообіг та гемостаз*. – 2004. – № 2–3. – С. 5–18.
 16. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
 17. Ray CA. Melatonin attenuates the sympathetic nerve responses to orthostatic stress in humans // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 551 (Pt 3). – P. 1043–1048.

Эффективность применения мелатонина у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью

И.А. Антонюк-Щеглова, Е.В. Бондаренко

РЕЗЮМЕ. Изучена эффективность применения мелатонина в качестве антигипертензивной монотерапии у 23 пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии и артериальной гипертензией 1-й степени.

При использовании мелатонина в дозах 1,5 мг и 3 мг (препарат в каждой дозе применяли в течение 14 дней) целевой уровень артериального давления (АД) был достигнут у 52% больных. Отмечено достоверное снижение среднесуточного систолического АД, преимущественно за счет средненочного АД. Антигипертензивное действие мелатонина усиливалось при повышении дозы с 1,5 до 3 мг. Под влиянием монотерапии мелатонином в дозе 3 мг также достоверно уменьшались величина и скорость утреннего повышения АД. При этом у больных улучшилось функциональное состояние эндотелия микрососудов и вегетативная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, мелатонин, сосудодвигательная функция эндотелия, суточный профиль артериального давления, вегетативная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы.

Melatonin efficacy in treatment of elderly patients with arterial hypertension

I.A. Antoniuk-Shcheglova, O.V. Bondarenko

SUMMARY. In the group of 23 elderly patients with stage 2 hypertensive disease and 1st degree arterial hypertension we performed antihypertensive monotherapy using the drug, Melatonin, in the dosage 1.5 and 3 mg daily during 14 days. As a result, the target arterial blood pressure (BP) level was achieved in 52% of the patients. A significant decrease was seen in the average 24 hour systolic arterial BP at the expense of average nocturnal BP. Antihypertensive action of melatonin increased at increasing its dose from 1.5 mg to 3 mg. Melatonin monotherapy in the dose of 3 mg significantly decreased arterial BP and delayed its rise in the morning hours. Alongside, the patients showed improvement of functioning of the endothelial micro vessels and autonomous nervous system regulation of the cardiovascular system.

Key words: hypertensive disease, melatonin, endothelial vasomotor function, 24-hour arterial pressure, autonomous nervous regulation of cardio-vascular system.

Адреса для листування:

Іванна Анатоліївна Антонюк-Щеглова
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 612.146.1:612.67

О.К. Кульчицький¹, Р.І. Потапенко¹, С.М. Новикова¹, В.М. Швець²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ²Запорізький державний медичний університет

Особливості змін системи оксиду азоту за дії переривчастої гіпоксії у щурів різного віку

АНОТАЦІЯ

У дослідях на 6–8-місячних (дорослих) та 24–26-місячних (старих) нелінійних щурах-самцях встановлено, що у стані фізіологічного спокою продукція азоту оксиду (NO), яку оцінювали за вмістом нітритів і нітратів, у міокарді з віком не змінюється, в організмі в цілому зменшується. cNOS- та iNOS-активність у міокарді старих щурів порівняно з такою у дорослих не змінюється. За дії переривчастої гіпоксії генерація NO у міокарді щурів обох вікових груп підтримується на рівні контрольних значень. Проте у дорослих щурів це відбувається за активації обох ізоформ NOS, більшою мірою cNOS, у старих – переважно за рахунок iNOS (зростає в два рази), cNOS-активність знижується. У дорослих щурів, які зазнали гіпоксії, порівняно з контрольними виявлено незначне збільшення тіобарбітурактивних продуктів. У старих – їхній рівень суттєво зростає і посилювалася окиснювальна модифікація білків, що свідчить про розвиток оксидантного стресу.

Ключові слова:

азоту оксид, оксидантний стрес, міокард, старіння, гіпоксія.

На сьогодні не викликає заперечень твердження щодо зменшення адаптаційних можливостей організму старої людини і експериментальних тварин і підвищення його чутливості до дії екстремальних чинників довкілля [24]. За цих умов у розвитку адаптаційних реакцій важливе місце займають система азоту оксиду (NO) та процеси вільнорадикального окиснення, співвідношення яких може визначати напрямок компенсаторних реакцій за різних патологічних станів, особливо у разі патології серцево-судинної системи.

Велику увагу дослідників NO привертає як унікальний фактор регуляції тонусу судин (вазодилатор), а також важлива складова системи крово- і киснепостачання в організмі. Крім того, синтезований NO-синтазою ендотеліоцитів NO інгібує агрегацію тромбоцитів та адгезію нейтрофілних гранулоцитів до судинного ендотелію, попереджаючи тим самим тромбоутворення. Зниження його продукції або зміни співвідношення з вазоконстрикторами призводить до порушення регуляції тонусу судин – судинної дисфункції. Відомо, що у виникненні і патогенезі багатьох хвороб серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз тощо), які супроводжуються порушенням регуляції судинного тонусу, чільне місце посідає дефіцит NO. Модуляцію рівня його утворення встановлено і за дії екстремальних чинників

довкілля, особливо гіпоксії, яка виникає і за фізіологічних умов функціонування та розвитку організму. Результати досліджень стану системи NO за дії гіпоксії доволі різноманітні і неоднозначні, що залежить від тяжкості та тривалості гіпоксичного впливу.

Доведено, що NO є одним з найважливіших чинників адаптації організму до пошкоджуючих впливів довкілля: збільшення потужності NO-продукуючих систем зумовлює формування адаптаційних реакцій до різних екстремальних чинників і може бути підґрунтям адаптивної стійкості до гіпоксії, ішемії/реперфузії міокарда, важкого фізичного навантаження (плавання) і теплового шоку [2, 6, 20, 21].

Відомо, що за старіння зростає серцево-судинна захворюваність (артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз). За даними фізіологічних експериментальних досліджень, проведених науковцями під керівництвом академіка В.В. Фролькіса, встановлено порушення регуляції тонусу аорти різними біологічно активними речовинами у старих тварин [24, 30]. Проте дослідження цих систем у віковому аспекті поодинокі і їхня роль в адаптивних реакціях на завершальному етапі онтогенезу недостатньо з'ясована [1, 3, 4, 26]. Разом з тим дослідження в такому напрямку дуже важливі і, на наш погляд, їх проведення доцільне як для з'ясування механізмів формування адаптивних

реакцій в старості, так і для підвищення чутливості до агресивних чинників довкілля.

Все вищевикладене стало передумовою і визначило мету дослідження: дослідити рівень стабільних метаболітів NO, активність ферментів окисного (NO-синтази), неокисного (аргінази) шляхів метаболізму L-аргініну та експресію генів NOS, вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і білків за дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії у щурів різного віку.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на двох групах нелінійних щурів-самців: 6–8 міс (дорослих) та 24–26 міс (старих). Кожна група була поділена на дві підгрупи по 6 тварин у кожній: контрольну та дослідну (перебування у барокамері на «висоті» 5000 м по 6 год щоденно протягом 6 діб, швидкість «підйому» і «спуску» – 1000 м/год). Через 24 год після завершення «спуску» контрольних і дослідних щурів декапітували під легким ефірним наркозом, проводили забір крові та вилучали серце. З крові отримували плазму (3000 об/хв, 15 хв), серце гомогенізували у трис-HCl буфері (50 ммоль/л, рН 7,4, що містив 1 ммоль/л ЕДТА) і використовували в дослідженнях. Стабільні метаболіти – нітрити (NO_2^-) і нітрати (NO_3^-) визначали у безбілкових аліквотах плазми і гомогенату спектрофотометричним методом: NO_2^- – з використанням реактиву Гріса [29], NO_3^- – після попереднього відновлення до NO_2^- і виражали у нмоль/г тканини та нмоль/мл плазми. Сумарну NO-синтазу (cNOS+iNOS) активність гомогенатів міокарда вимірювали у субстратній суміші такого складу (ммоль/л): трис-HCl – 50; L-аргінін («Sigma», США) – 1; НАДФ·Н – 1; CaCl_2 – 10; гомогенат – 0,1 мл (1:10); iNOS – активність за аналогічних умов, але за відсутності Ca^{++} (замість CaCl_2 додавали 1 ммоль/л ЕДТА). За cNOS активність (eNOS+nNOS) вважали різницю між сумарною NOS- та iNOS-активністю. Визначали NOS- активність спектрофотометричним методом за накопиченням НАДФ⁺ (340 нм) [23] і виражали у нмоль НАДФ⁺ на 1 г тканини/год. Первинні продукти пероксидації ліпідів, їх похідні та кінцеві визначали спектрофотометричним методом з роздільною реєстрацією у гептановій (нейтральні ліпіди) та ізопропаноловій (фосфоліпіди) фазах ліпідного екстракту в ультрафіолетових спектрах за максимуму поглинання 232 нм (дієнові кон'югати – ДК), 278 нм (триєнові кон'югати – ТК), 220 нм (ізолювані подвійні зв'язки – ППЗ) та похідні ендогенних альдегідів (шифові основи – ОШ) за 400 нм. Вміст ДК, ТК, ОШ та ППЗ розраховували як співвідношення відповідної оптичної густини (D) до мл плазми. Крім того, розраховували ступінь окиснення ліпідів шляхом співвідношення оптичної густини вищезазначених показників до кількості ізолюваних зв'язків і виражали в умовних одиницях.

Вміст тіобарбітуративних продуктів (ТБК-АП) вимірювали за допомогою спектрофотометричного методу (532 нм) і виражали у нмоль/мл плазми і нмоль на 1 г тканини. Окиснювальну модифікацію протеїнів (ОМП) оцінювали за вмістом карбонільних груп [14]. Останні

визначали спектрофотометричним методом у реакції з 2,4-ДНФГ: нейтрального характеру – за довжини хвилі 370 нм, основного – 430 нм і виражали перші у нмоль/мл плазми та нмоль на 1 г тканини (використовуючи коефіцієнт молярного поглинання, який дорівнює $22 \cdot \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), другі – у одиницях оптичної густини (ОГ) на 1 мл плазми та 1 г тканини. Вміст карбаміду (набори фірми «Фелісит-Діагностика», Україна) та L-аргініну визначали у колориметричній реакції за загальноживаними методами і виражали у мкмоль/г тканини та мкмоль/мл плазми [5]. Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням t-критерію Стюдента і вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що за фізіологічного спокою рівень стабільних метаболітів NO у міокарді дорослих і старих щурів статистично не відрізняється, натомість, NO-синтазна активність серцевого м'яза у старих тварин порівняно з такою у дорослих була значно нижчою (cNOS – на 21%, iNOS – на 31%). Зниження NO-синтазної активності мало б призвести до зменшення синтезу NO *de novo* і відповідно до зниження вмісту NO_2^- та NO_3^- , проте цього не відбулось, можливо, внаслідок активації за старіння нітрит/нітрат-редуктазних систем. Відомо, що активність цієї складової компонента циклу NO значно активується за умов дефіциту кисню і може в 100 разів перевищувати активність NO-синтаз. На користь цього припущення можуть свідчити дані щодо розвитку в організмі старої тварини тканинної гіпоксії [6], яка мала б сприяти останньому. В той же час вміст нітратів у плазмі крові, які, на думку багатьох дослідників, є маркером продукування NO у цілісному організмі, у старих щурів нижчий за такий у дорослих на 22% ($4,11 \pm 0,39$ і $5,32 \pm 0,57$ нмоль/мл відповідно) і, скоріш за все, це зумовлено зниженням активності ендотеліальної NO-синтази аорти в старості [9]. Більш низький рівень NO-синтазної активності в міокарді старих щурів порівняно з таким у дорослих може бути пов'язаний з кількома чинниками. По-перше, це може бути обумовлено зниженням експресії відповідних генів NO-синтаз, по-друге – дисфункцією NO-синтаз внаслідок змін у процесі старіння, вмісту і співвідношення субстратів і окремих кофакторів, необхідних для нормального функціонування цих складних ферментів, і як результат – зменшення синтезу NO на користь супероксид-аніону і пероксинітриту. Втім, за нашими даними, рівень основного субстрату ферментної реакції – L-аргініну – із збільшенням віку щурів не змінюється і становить у плазмі крові дорослих $1,93 \pm 0,08$ нмоль/мл, у старих – $2,17 \pm 0,10$ нмоль/мл, у міокарді відповідно $3,08 \pm 0,36$ і $3,29 \pm 0,35$ нмоль/мл. Крім того, слід брати до уваги і вірогідність збільшення використання NO в реакціях нейтралізації супероксидного радикалу, оскільки активність СОД (мітохондріальної і цитозольної ізоформ) за старіння знижується.

За дії гіпоксії вміст стабільних метаболітів NO в міокарді дорослих щурів порівняно з контрольними не зазнає змін, у старих дещо підвищується рівень нітратів (на 2%).

Таблиця 1
Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст стабільних метаболітів NO та NO-синтазну активність у міокарді щурів різного віку ($M \pm m$)

Показник	6–8 міс (n=6)		24–26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
NO ₂ ⁻ , нмоль/г тканини	31,2±5,7	38,8±5,3	39,5±7,6	40,7±9,6
NO ₃ ⁻ , нмоль/г тканини	33,4±2,5	34,2±5,3	35,7±2,9	43,0±4,9*
(NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻), Нмоль/г тканини	64,6±4,3	72,9±14,6	75,6±10,6	83,8±10,9 [#]
cNOS, нмоль/г тканини·год ⁻¹	60,6±3,9	93,4±3,4***	47,9±2,78 [#]	40,3±0,9*
iNOS, нмоль/г тканини·год ⁻¹	38,4±1,8	51,7±3,9*	26,7±2,3 ^{##}	55,8±2,4***

Примітки (тут і в табл. 2): [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$ – порівняно з дорослими; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – порівняно з контролем.

Це відбувається у дорослих тварин за більш високого, ніж у контрольних, рівня NO-синтазної активності (cNOS – на 52%, iNOS – на 37%). У старих дослідних тварин, на відміну від дорослих, активність cNOS у міокарді порівняно з такою у контрольних більш низька (на 17%), натомість, активність індукційної NO-синтази перевищує її рівень у контрольних майже вдвічі (на 107%). У плазмі крові за впливу гіпоксії вміст нітратів підвищується у щурів обох вікових груп, більшою мірою у старих (на 68%), сягаючи однакового рівня незалежно від віку.

Оцінюючи одержані результати, слід враховувати, що за дії гіпоксії в інтервальному режимі можуть відбуватися і, напевно, відбуваються адаптивні зрушення. Це припущення підтверджується зростанням вмісту карбаміду в плазмі крові, який вважають маркером адаптації організму до дії різних екстремальних чинників, проте лише у дорослих щурів (з $3,56 \pm 0,30$ до $6,03 \pm 0,18$ мкмоль/мл). У старих дослідних щурів його рівень залишається незмінним і дорівнює $5,00 \pm 0,59$ мкмоль/мл, у контрольних – $5,96 \pm 0,30$ мкмоль/мл. Відомо також, що цю модель використовують дослідники з метою адаптації організму до дії різних екстремальних чинників. Більш високу NO-синтазну активність в міокарді щурів по закінченні гіпоксії порівняно з такою у тварин контрольної групи можна розцінювати як адаптивну реакцію організму, що спрямована на забезпечення оптимального за цих умов рівня синтезу NO. Втім вміст стабільних метаболітів NO в міокарді щурів за цих умов не перевищує такий, що властивий контрольним, і це може бути наслідком збільшення депонування NO, яке завжди супроводжує збільшення його синтезу. Привертає увагу і той факт, що підтримання відносно стабільного рівня нітритів і нітратів у міокарді старих дослідних щурів відбувається, на відміну

від такого у дорослих, виключно за рахунок зростання активності індукційної NOS. Останнє може призвести до небажаних наслідків, а саме – підвищення продукції супероксидного радикалу, накопичення токсичного пероксинітриду, розвитку оксидантного стресу. В той же час активність cNOS у міокарді старих щурів порівняно з контрольними знижується на 17%. Причиною цього явища може бути інгібування cNOS, яке спричинене індукційною NO-синтазою за умов її вираженої експресії шляхом надлишкової продукції NO.

Добре відомо, що амінокислота L-аргінін, яка є попередником синтезу NO родиною NO-синтаз, відіграє важливу роль у корекції гіпоксичного стану організму. У разі неокисного шляху перетворення L-аргініну різними ізоформами аргінази утворюється інгібітор NO-синтаз – орнітин і карбамід. Виходячи з цього, можна прогнозувати, що активація неокисного шляху L-аргініну може спричинити обмеження синтезу NO інгібуванням iNOS, а також шляхом конкуренції за спільний субстрат. Співвідношення шляхів метаболізму L-аргініну значною мірою залежить від гіпоксії та розвитку адаптації [7, 12, 13, 19, 22].

Результати досліджень неокисного перетворення L-аргініну наведено в табл. 2. Як видно з цих даних, рівень карбаміду в міокарді дорослих і старих щурів в умовах фізіологічного спокою не відрізняється. За дії гіпоксії у міокарді дорослих щурів його рівень знижується, у старих – залишається на рівні такого в контрольних. Вміст L-аргініну однаковий у контрольних щурів обох вікових груп та не зазнає змін за дії гіпоксії. У плазмі крові старих щурів за фізіологічного спокою вміст карбаміду перевищує такий у дорослих на 40%. По закінченні впливу гіпоксії у дорослих щурів вміст карбаміду в плазмі крові підвищується на 69%, у старих – не змінюється і дорівнює його вмісту в дорослих. Вміст L-аргініну однаковий у плазмі крові щурів обох вікових груп за фізіологічного спокою і залишається на такому самому рівні після дії гіпоксії.

Таблиця 2
Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на неокисний шлях перетворення L-аргініну в плазмі крові та міокарді у щурів різного віку ($M \pm m$)

Показник	Дорослі		Старі	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Міокард				
Карбамід, мкмоль/г тканини	4,5±0,41	3,3±0,21*	4,2±0,42	3,8±0,31
L-аргінін, мкмоль/г тканини	3,08±0,56	3,57±0,26	3,29±0,45	3,90±0,38
Плазма крові				
Карбамід, мкмоль/мл	3,56±0,30	6,03±0,18**	5,00±0,059 [#]	5,96±0,30
L-аргінін, мкмоль/мл	1,93±0,08	2,03±0,18	2,17±0,10	2,28±0,021

Отже, отриманні дані щодо вмісту карбаміду в міокарді свідчать про те, що аргіназна активність у дорослих і старих контрольних щурів не відрізняється. Після впливу гіпоксії вона знижується у дорослих, а у старих залишається на рівні контрольних, що може свідчити про зниження активності аргінази у міокарді дорослих щурів за умов гіпоксії. Останнє буде створювати більш оптимальні умови для функціонування NO-синтаз у дорослих щурів в умовах дефіциту кисню. Зростання рівня карбаміду в плазмі крові вказує на достатню адаптованість організму до дії переривчастої гіпоксії, чого не відбувається у старих щурів. Оскільки вміст аргініну в міокарді та плазмі крові контрольних і дослідних щурів обох вікових груп однаковий і не змінюється за впливу гіпоксії, можна говорити про достатню субстратну забезпеченість NO-синтазних реакцій.

Визначення вмісту кінцевих продуктів ліпідної пероксидації показало, що рівень ТБК-АП у міокарді дорослих і старих щурів в умовах фізіологічного спокою суттєво не відрізняється, що співпадає з раніше отриманими даними (табл. 3) [8, 17]. Не відрізняється у міокарді цих тварин і вміст ОМП (карбонільних продуктів – КП) як основного, так і нейтрального характеру, про що свідчить однаковий рівень визначених КП за відповідного максимуму поглинання променів в ультрафіолетовій частині спектра (370 та 430 нм).

Таблиця 3

Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст стабільних метаболітів NO та NO-синтазну активність у міокарді щурів різного віку ($M \pm m$)

Показник	6–8 міс (n=6)		24–26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
ТБК-АП, нмоль/г тканини	4,96±0,36	5,86±0,23*	5,15±0,33	6,77±0,74*
КГ ₃₇₀ , нмоль/г тканини	444±23	515±37	454±24	507±25
КГ ₄₃₀ од. ОГ/г тканини	1,41±0,08	1,58±0,09	1,42±0,06	1,64±0,07*

Примітка (тут і в табл. 4): * – р порівняно з контролем у кожній віковій групі; # – порівняно з дорослими.

За дії гіпоксії (див. табл. 3) рівень ТБК-АП у міокарді щурів обох вікових груп порівняно з таким у контрольних тварин відповідного віку зростає, проте більшою мірою у старих (на 31%, у дорослих – на 18%). Вміст інших маркерів оксидантного стресу – ОМП – у міокарді старих тварин підвищується (на 15%), проте лише основного характеру (КГ, 430 нм), нейтральних – не змінюється. У дорослих дослідних тварин вміст ОМП залишається на рівні такого у контрольних.

Таким чином, у фізіологічному спокої у міокарді старих щурів вміст продуктів ліпідної пероксидації (ТБК-АП) і ОМП (КП) залишається на рівні такого у дорослих. Останнє певною мірою може свідчити про

підтримання стабільної активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у щурів на зазначеному відрізку онтогенетичного розвитку. Слід підкреслити, що подібні за характером результати, а саме – відсутність змін вмісту ОМП у мітохондріальній і постмітохондріальній фракціях гомогенату міокарда інтактних старих щурів порівняно з таким у дорослих, отримані і іншими дослідниками [26]. Проте в літературі є чимало посилань на поступове підвищення активності ОМП в міокарді за процесу старіння в цілому або при порівнянні старих і молодих щурів [3, 16, 27, 31, 32, 36, 37].

Переривчаста гіпобарична гіпоксія, як свідчать наведені дані, певною мірою призводить до посилення вільнорадикальних процесів у міокарді щурів досліджених вікових груп. Проте, якщо у дорослих тварин за цих умов реєструють лише незначну активацію ліпідної пероксидації (підвищення рівня ТБК-АП), то у старих поряд з більш значним підвищенням їхнього вмісту зростає інтенсивність ОМП. Слід відзначити, що це спостерігається при розрахунку як на 1 г тканини, так і на 1 мг білків.

Як відомо, вміст ендogenous альдєдів, зокрема малонового діальдегіду, (ТБК-АП), по-перше, залежить від співвідношення продукції дієнових кон'югатів (ДК) та інших продуктів окисної трансформації поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), по-друге – їхньої елімінації, що відбувається різними шляхами. Однаковий рівень ТБК-АП, основну частину яких складає малоновий діальдегід (утворюється за перекисної трансформації арахідонової кислоти), у міокарді інтактних дорослих і старих щурів може забезпечуватись різними шляхами і бути, з одного боку, результатом зниження продукції вільних радикалів у міокарді старих тварин, з іншого, наслідком зменшення кількості субстратів ПОЛ – ПНЖК (ацильних радикалів мембранних фосфоліпідів) на тлі відносно ефективного рівня антиоксидантного захисту. Показано, що в кардіоміоцитах основним джерелом активних метаболітів кисню (АМК) для цитозолу є мітохондрії (водню перекис легко долає внутрішньомітохондріальну мембрану) і ендоплазматичний ретикулум [38, 39]. Проте дані щодо вмісту вільних радикалів у міокарді, як і в інших тканинах і крові та їхніх змін за процесу старіння дуже суперечливі [12, 18, 35, 37]. Останнє пов'язано зі значними труднощами їх визначення. Встановлено також, що у мітохондріях міокарда старих щурів збільшується у порівнянні з такою у дорослих спряженість окисного фосфорилування, що має зменшувати продуктування АМК [40]. Крім того, не виключено, що у процесі старіння може знижуватись активність цитохрому P450, що визначено для інших тканин. За даними раніше проведених досліджень встановлено, що збільшення з віком насиченості жирнокислотного спектра зовнішньої клітинної мембрани різних тканин і зменшення відсотка ненасичених ацильних залишків мембранних фосфоліпідів, зокрема у міокарді, мало призвести до зменшення продукції альдєдів, зокрема малонового діальдегіда, і відповідно до зниження вмісту ТБК-АП у старих щурів у стані фізіологічного спокою [1, 19]. Втім, як відомо, вміст останніх буде залежати також від їхнього знешкодження

(елімінації). Особливе місце у катаболізмі ендogenous альдегідів займає глутатіонтрансферазна реакція, яка і відбувається в мітохондріях і є переважним шляхом їхнього катаболізму в міокарді. Інший шлях знешкодження альдегідів, в т.ч. і малонового – відновлення в альдегідредуктазних реакціях, які відіграють важливу роль у захисті міокарда за розвитку оксидантного стресу. Слід зауважити, що активацію і індукцію альдегідредуктаз вже використовують у профілактиці та лікуванні хвороб, які супроводжуються оксидантним стресом. Проте у старих щурів активність цих ферментних систем значно знижується [25, 28]. Все це, вочевидь, призводить до накопичення ТБК-АП у міокарді старих щурів і зумовлює однаковий їх рівень з дорослими.

Стан антиоксидантного захисту міокарда в старості за дії гіпобаричної переривчастої гіпоксії, як свідчать наведені результати, стає менш ефективним, що призводить до розвитку вираженішого оксидантного стресу. На це вказує значне зростання у міокарді старих щурів не тільки ПОЛ, але й ОМП. Термінова мобілізація компонентів антиоксидантного захисту клітин, яка спрацьовує у дорослих тварин за дії стресових чинників і призводить навіть до зниження активності процесів вільнорадикального окиснення на першому етапі стресової реакції і є проявом адаптації, у старих щурів, мабуть, недостатня або віддалена за часом [10, 33]. Важливу роль у зростанні ОМП у міокарді старих щурів у стані гіпоксії, безумовно, будуть відігравати посилення внутрішньомітохондріальної продукції АМК з подальшим переносом (H_2O_2) у цитозоль і мікросомального окиснення, що спостерігається за дефіциту кисню. Слід зауважити, що ТБК-АП, як і АМК та вільні радикали, теж є активними окисниками протеїнів. За більш значного зростання ТБК-АП у міокарді, що спостерігається у старих щурів за дії гіпоксії, вони можуть посилювати утворення ОМП.

З метою визначення можливості розвитку оксидантного стресу в організмі щурів та оцінки його активності у дорослих і старих тварин за впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії окрім міокарда, вміст продуктів вільнорадикальної модифікації ліпідів і протеїнів визначали також у плазмі крові, оскільки рівень метаболітів у ній є інтегральним віддзеркаленням процесів, що відбуваються в організмі, яка є саморегулюючою системою.

Наведені у табл. 4 результати проведеного дослідження вказують на певні вікові відмінності активності процесів пероксидації ліпідів і протеїнів в організмі дорослих і старих тварин у стані фізіологічного спокою. Так, у старих щурів порівняно з дорослими реєструють більш низький (на 37%) вміст ДК – первинних продуктів ПОЛ, у гептановому розчині ліпідного екстракту плазми, в якому розчинені нейтральні ліпіди. Це відбувається за умови майже однакового за величиною зниження у названій фазі екстракту вмісту ізольованих подвійних зв'язків (поліненасичених ліпідів), яке дорівнює 32%. Рівень трієнів у гептановій фазі екстракту ліпідів плазми крові старих тварин сягає рівня у дорослих. Проте в ізопропаноловій частині ліпідного екстракту, в якій розчинені переважно фосфоліпіди – складова ліпопро-

теїнів, їхній вміст більш низький (на 36%), ніж у дорослих. Вміст кінцевих метаболітів ПОЛ у плазмі крові дорослих і старих щурів суттєво не відрізняється всупереч більш низькому в них порівняно з дорослими рівня ДК. Це може свідчити про накопичення ТБК-АП у плазмі крові в старості, але не виключає можливого зниження їхньої детоксикації і використання у циклі трикарбонованих кислот як енергетичного субстрату, а також для синтезу ПНЖК (через попереднє утворення малонату). Як відомо, останні можуть бути використані для репарації фосфоліпідного бішару клітинних мембран. На перший погляд такі зміни вмісту продуктів ПОЛ у старих щурів порівняно з дорослими можуть бути зумовлені зрушеннями співвідношення ліпопротеїнів різних класів і складу жирнокислотних залишків у фосфоліпідах окремих ліпопротеїнів у старих щурів порівняно з таким у дорослих. Слід зазначити, що аналогічний характер змін був встановлений нами раніше за дослідження вільнорадикального окиснення ліпідів у стінці аорти [10, 11]. Визначення похідних альдегідів – метаболітів типу шифових основ (ШО) в ліпідному екстракті плазми крові не виявило вікової різниці в інтактних щурів, проте більш високе значення співвідношення ШО/ДК ($0,891 \pm 0,098$) у гептановому екстракті ліпідів у старих щурів порівняно з таким у дорослих ($0,504 \pm 0,051$) свідчить про посилення утворення у них ШО. ОМП у інтактних тварин, виходячи з одержаних результатів, була однаковою у досліджених щурів обох вікових груп: вміст ОМП за карбонільними залишками (D370) у них суттєво не відрізнявся. Це ні в якому разі не суперечить дуже поширеному твердженню про те, що зростання рівня ОМП за процесу старіння організму відбувається поступово, виявляється за співставлення зі старими тварин молодого віку, а також у так званому синільному віці. Крім того, має значення методика дослідження ОМП, зокрема, який розчинник протеїнів використовується. Відомі також дані інших дослідників, які застосовували ідентичний метод визначення ОМП і встановили аналогічну закономірність змін у старих щурів лінії Вістар порівняно з дорослими [34].

У щурів, які зазнали впливу переривчастої гіпоксії, виявляють незалежно від віку значні відмінності величини окремих показників плазми крові, що характеризують стан процесів ліпідної пероксидації порівняно з вихідними даними. Так, у щурів обох вікових груп реєструють зростання вмісту ДК у гептановій фазі ліпідного екстракту, більш значне у старих (на 72%, у дорослих – 27%), що призводить до нівелювання вікової різниці їхнього вмісту, яку спостерігають у щурів у стані фізіологічного спокою. Це свідчить про більш високе зростання швидкості перекисного окиснення поліненасичених ланцюжків тріацилгліцеридів на початковому його етапі у плазмі крові старих щурів за нестачі кисню. Вміст у ліпідних екстрактах плазми іншого первинного метаболіта ПОЛ – трієнових кон'югатів (ТК) – у старих щурів по завершенні дії гіпоксії не відрізняється від вихідного рівня, у дорослих – знижується (на 32%) в ізопропаноловій фазі ліпідного екстракту, в якому розчинені фосфоліпіди. Незважаючи на це, вміст кінцевих метаболітів ПОЛ у

Таблиця 4

Вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків за дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії у плазмі крові щурів різного віку ($M \pm m$)

Показник	6–8 міс (n=6)		24–26 міс (n=6)	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
	Плазма крові			
ІПЗ, D_{220} /мл гептан ізопропанол	1,70±0,05 25,3±3,1	2,32±0,13** 18,4±2,1	1,26±0,07### 30,0±4,6	1,87±0,14*** 22,9±4,5
ДК, D_{233} /мл гептан ізопропанол	1,31±0,07 30,7±4,0	1,66±0,16* 22,7±3,1	0,83±0,10## 31,9±4,4	1,43±0,23* 26,3±4,8
ТК, D_{278} /мл гептан ізопропанол	0,86±0,08 27,0±2,4	1,21±0,10 18,4±2,2*	0,89±0,15 17,2±2,3*	1,18±0,10 21,6±1,3
ОШ, D_{400} /мл гептан ізопропанол	0,66±0,03 2,96±0,45	0,71±0,06 3,08±0,31	0,74±0,06 2,36±0,40	0,93±0,04*. [#] 2,39±0,040
ІОЛ, D_{233}/D_{220} гептан ізопропанол	0,77±0,05 1,13±0,16	0,72±0,03 1,30±0,19	0,72±0,07 0,98±0,15	0,76±0,11 1,14±0,21
ІОЛ, D_{278}/D_{220} гептан ізопропанол	0,51±0,05 0,73±0,14	0,52±0,04 0,98±0,12	0,51±0,08 0,57±0,07 [#]	0,66±0,08 0,99±0,06**
ТБК-РП, нмоль/мл	2,11±0,28	2,09±0,25	1,93±0,33	2,20±0,30
КГ ₃₇₀ , нмоль/мл	515±42	521±31	454±21	505±29
КГ ₄₃₀ од. ОГ/мл	1,3±0,03	1,23±0,07	1,16±0,09	1,38±0,06

плазмі крові дослідних дорослих і старих щурів не відрізняється від такого, що реєструють в інтактних тварин у кожній віковій групі, і сягає однакової величини незалежно від віку. Останнє, скоріш за все, обумовлено посиленим утворенням у плазмі крові старих щурів похідних альдегідів – ШО. Дійсно, визначення їхнього вмісту виявило суттєве зростання цих продуктів (на 26%) у гептановій фазі ліпідів плазми крові у старих дослідних щурів. Саме у цій фазі спостерігається збільшення і первинних продуктів ОМП. Вміст ШО у плазмі крові дорослих щурів не відрізнявся від рівня у контрольних тварин.

Для оцінки активності процесів ПОЛ у плазмі крові визначали також індекс окиснення ліпідів (ІОЛ) – співвідношення вмісту первинних продуктів вільнорадикальної трансформації ПНЖК (ДК і ТК) і кількості ізолюваних подвійних зв'язків (ненасичених ліпідів). Результати цих розрахунків не виявили вікових відмінностей ІОЛ у плазмі крові інтактних тварин. У дорослих дослідних щурів він залишався на рівні такого у контрольних тварин. Разом з тим встановлено виражене зростання показника співвідношення трієни/подвійні зв'язки в ізопропаноловій фазі у старих дослідних щурів відносно інтактних (на 74%), хоча вміст цих продуктів перекисної трансформації ПНЖК в розрахунку на 1 мл плазми крові не змінюється. Слід зауважити, що за фізіологічного спокою вміст ТК у цій фазі ліпідного екстракту в розрахунку на 1 мл плазми крові у старих щурів навіть нижчий за такий у дорослих. Останнє

свідчить про зростання окисної трансформації жирнокислотних ланцюгів фосфоліпідів і може бути, з одного боку, наслідком змін співвідношення різних класів ліпопротеїдів і зрушень у жирно-кислотному спектрі окремих фосфоліпідів, які входять до їхнього складу, а з іншого – зниженням антиоксидантного захисту. В той же час у дослідних щурів обох вікових груп він сягає однакових величин. У гептановій фазі ліпідного екстракту плазми крові старих щурів, які зазнали впливу гіпоксії, ІОЛ залишався на рівні такого у контрольних тварин. Відомо, що рівень метаболітів ПОЛ залежить від активності утворення вільних радикалів, стану антиоксидантного внутрішньоклітинного і позаклітинного (плазма крові) захисту і наявності субстратів – ненасичених жирних кислот, їхньою доступністю та рівня ненасиченості.

Більш низький порівняно з таким у дорослих вихідний вміст ДК у плазмі крові старих щурів зумовлений зменшенням кількості субстратів ПОЛ. На користь такого припущення свідчить зниження вмісту ліпідів з подвійними зв'язками в плазмі крові старих тварин при співставленні з показником у дорослих. Втім, не можна повністю відкидати і можливість зниження продукції вільних радикалів, зміни співвідношення та роль окремих компонентів антиоксидантного захисту. Про останнє свідчать дані літератури щодо підвищення активності позаклітинної супероксиддисмутази ендотеліоцитів, а також встановленого нами рівня сечовини порівняно з таким у дорослих. На нашу думку, в організмі старих

щурів у стані фізіологічного спокою прооксидантна та антиоксидантна системи все таки достатньо збалансовані. Проте різке зростання в плазмі крові вмісту ДК (72% проти 27% у дорослих) та ІОЛ (D_{278}/D_{220}) вказує на порушення цього балансу та недостатність АОА в плазмі крові старих щурів.

Дослідження в плазмі крові щурів іншого маркера оксидантного стресу – КП, які вважають більш чутливими до вільних радикалів і надійнішими маркерами ОС [15] та інших активних метаболітів кисню, не виявили вікової різниці активності процесу їхнього утворення у щурів у стані фізіологічного спокою. Не встановлено змін рівня активності ОМП і за умов дії переривчастої гіпоксії. Про це свідчать результати визначення вмісту карбонільованих похідних протеїнів (нейтральних і лужних). Слід зазначити, що за даними інших дослідників, зростання вмісту ОМП спостерігається значно пізніше за часом, ніж продуктів ПОЛ.

Отже, отримані результати свідчать про те, що у міокарді старих щурів порівняно з дорослими вільнорадикальні процеси окиснення ліпідів і протеїнів не зазнають суттєвих змін. У плазмі крові активність процесів пероксидації зі збільшенням віку зменшується, про що свідчить зниження рівня окремих метаболітів ліпідної пероксидації. В той же час вміст ОМП у плазмі крові (їхніх КП), нейтральних та лужних, не змінюється. Оскільки вважається, що вміст метаболітів обміну речовин у плазмі крові є інтегральним відображенням процесів, що відбуваються в організмі як саморегулюючій системі, можна з певною мірою вірогідності визнати наявність більш низького рівня активності вільнорадикального окиснення ліпідів в організмі старих щурів порівняно з таким у дорослих тварин.

За впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії активність процесів вільнорадикального окиснення посилюється як в міокарді, так і в плазмі крові, проте неоднаково і залежно від віку. В міокарді дорослих зростає лише ліпідна пероксидація, у старих – пероксидація ліпідів (до того ж, більшою мірою), а також ОМП. У плазмі крові старих щурів за цих умов спостерігається більш виражена, ніж у дорослих, активація вільнорадикального окиснення ліпідів. Втім рівень активності ОМП у щурів обох вікових груп, які зазнали впливу гіпоксії, залишається на рівні контрольних. Інтерпретуючи одержані результати, слід враховувати той факт, що за переривчастої гіпоксії пошкоджуючий чинник діє не безперервно, що має сприяти розвитку адаптації. Можливо, саме цим можна пояснити відсутність різких змін окремих досліджених показників вільнорадикальних процесів у дослідних тварин, особливо дорослих, порівняно з контрольними. Наведені дані свідчать про кращу адаптованість дорослих щурів, що підтверджує і зростання майже в 2 рази вмісту сечовини в плазмі крові у дослідних дорослих тварин, що вважається маркером адаптованості організму до того чи іншого пошкоджуючого чинника. У старих дослідних тварин цього не відбувається. Більш того, вміст сечовини, яка є антиоксидантом, підвищений у крові старих тварин порівняно з таким у дорослих вже у стані фізіологічного спокою, сягаючи аналогічного рівня у дослідних дорослих щурів.

Список літератури

1. Богацкая Л.Н. Липидный состав и свойства плазматических мембран при старении и некоторых видах экспериментальной патологии / Л.Н. Богацкая, О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко и др. // Вестн. АМН СССР. – 1990. – Т. 3, № 1. – С. 31–34.
2. Дмитренко Н.П. О роли ксантиноксидазы в цитотоксическом действии нитратов и нитритов / Н.П. Дмитренко, Т.О. Кишко, С.Г. Шандренко // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 6. – С. 113–118.
3. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови у пожилых людей с сосудистой деменцией / Е.Е. Дубинина, П.В. Коновалов, И.Б. Солитернова // Укр. биох. журн. – 2001. – Т. 73. – № 1. – С. 125–132.
4. Жукова А.Г. Фактор транскрипции, индуцируемой гипоксией HIF-1 α : функция и биологическая роль / А.Г. Жукова, Т.Г. Сазонтова // Нур. Med. J. – 2005. – Т. 13, № 3–4. – С. 34–43.
5. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников – Мн: Беларусь, 1976. – 311 с.
6. Коркушко О.В. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, А.В. Писарук // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 15–19.
7. Коробов В.М. Роль оксиду азота в регуляції транспорту газів / В.М. Коробов // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 13–18.
8. Кульчицкий О.К. Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові та судинній стінці / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, О.В. Ніжанковська // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 95–97.
9. Кульчицкий О.К. Возрастные особенности влияния иммобилизационного стресса на состояние системы оксида азота / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова и др. // Пробл. старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 51–59.
10. Кульчицкий О.К. Особенности перекисного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 4. – С. 63–67.
11. Кульчицкий О.К. Процессы пероксидации липидов в стенке аорты крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова, О.В. Нижанковская // Пробл. старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 502–509.
12. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 992–1006.
13. Меншиков Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меншиков, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
14. Мещишен І.Ф. Метод визначення окисно-модифікованих білків плазми крові / І.Ф. Мещишен // Буков. мед. вісн. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156–158.
15. Мхитарян Л.С. Інтенсивність вільнорадикальної модифікації ліпідів та білків при запальному уш-

- кодженні серцевого м'яза / Л.С. Мхитарян, І.Н. Євстратова, Д.В. Рябенко // Матеріали ІХ укр. біохім. з'їзду. – 2006. – Т. 2. – С. 15.
16. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях. Обзор / А.А. Недоспасов // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 881–904.
17. Потапенко Р.І. Вплив ліпопротеїнів на продукцію стабільних метаболітів оксиду азоту аортою дорослих і старих щурів / Р.І. Потапенко, О.В. Ніжанковська, С.М. Новікова та ін. // Буковин. мед. вісн. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 210–212.
18. Сабко В.Е. Состав и метаболизм липидов плазматических мембран клеток печени, мозга и сердца при старении: автореф. дис. канд. – К., 1990.
19. Сагач В.Ф. Роль NO та мітохондріальної пори в зміні кисневих режимів працюючого скелетного м'яза / В.Ф. Сагач, А.Ю. Богуславський, А.В. Дмитрієва // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 19–26.
20. Тищенко М.В. Вплив карведилолу на показники метаболізму оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу / М.В. Тищенко, Л.С. Мхитарян, С.М. Поливода // Буковинський мед. вісн. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 241–242.
21. Ткаченко М.М. Ендотеліязалежні скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів і вміст вільних радикалів кисню у щурів за умов старіння / М.М. Ткаченко, В.Ф. Сагач, А.В. Коцюрuba // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 3–13.
22. Тимочко М.Ф. Роль процесів лініопероксидації та NO-залежного метаболізму у визначенні напряму адаптаційного процесу / М.Ф. Тимочко, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук // Укр. біохім. журн. – 2000. – Т. 74, № 4а. – С. 87.
23. Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
24. Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К., 1994. – 144 с.
25. Фурменкова Н.В. Изменение активности ферментов утилизации эндогенных альдегидов в тканях внутренних органов при старении / Н.В. Фурменкова, Е.В. Фомина, В.Н. Шве́ц // Тезисы VII Междунар. симпозиума «Биологические механизмы старения». – Х., 2006. – С. 44.
26. Шве́ц В.Н. Возрастные особенности накопления карбонилированных белков в субклеточных фракциях миокарда при иммобилизационном стрессе / В.Н. Шве́ц // Уч. записки Таврического университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биологическая химия». – 2008. – Т. 60, № 1. – С. 169–174.
27. Blakeman D.R. Protein oxidation examination of potential lipid-dependent mechanisms for protein carbonyl formation / D.R. Blakeman, T.P. Ryan, R.A. Jolly // J. Biochem. Mol. Toxicology. – 1998. – Vol. 12, N 3. – P. 185–190.
28. Gorren A.C.F. The versatile and complex enzymology of nitric oxide synthase (review) / A.C.F. Gorren, B. Mayer // Biochem. – 1998. – Vol. 63, № 7. – P. 870–881.
29. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrite in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, N 1. – P. 131–138.
30. Frolkis V.V. Effect of implantation of human apoAI gene on apoprotein composition and vasoactive properties of high-density lipoproteins in rats at different ages / V.V. Frolkis, O.K. Kulchitsky, V.A. Kordjum et al. // Mech. Of Aging and Develop. – 1998. – Vol. 101. – P. 213–219.
31. Linton S. Protein oxidation and aging / S. Linton, M.J. Davies, R.T. Dean // Exp. Gerontol. – 2001. – Vol. 6, N 9. – P. 1503–1518.
32. Levine R.L. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease // Free Radic. Biol. Med. – 2002. – Vol. 32, N 9. – P. 790–796.
33. Meerson E.Z. Adaptation, stress and Prophylaxis / E.Z. Meerson. – Springer Verlag, Berlin, 1984.
34. Pantke U. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery / U. Pantke, T. Volk, M. Schmutzler // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – Vol. 27, N 9–10. – P. 1080–1086.
35. Sawada M. Changes in superoxide radical and lipid peroxide formation in the brain, heart and liver during the lifetime of rat / M. Sawada, J.C. Carlson. – Mech. Aging Dev. – 1987. – Vol. 41. – P. 125–137.
36. Septic C. Evidence for membrane protein in oxidation during in vivo aging of human erythrocytes / C. Septic, M.A. Castellana, G. Minetti // Mech. Aging. Dev. – 1991. – Vol. 57, N3. – P. 247–258.
37. Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging / T.C. Squier // Exp. Gerontol. – 2001. – Sep. 36, N 9. – P. 1539–1550.
38. Sonal R.S. Oxidative damage, mitochondrial oxidant generation and antioxidant defenses during aging and in response to food restriction in the mouse / R.S. Sonal, H.H. Ku, S. Aganwal // Mech. Aging. Dev. – 1994. – Vol. 74. – P. 121–123.
39. Valdez L.B. Mitochondrial metabolic states and membrane potential modulate mtNOS activity / L.B. Valdez, T. Zaoborny, A. Boveris // Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 175, N 1. – P. 166–172.
40. Zhan H. Age-related changes of free radical generation in liver and sex glands of rats / H. Zhan C. Sun, C. Lui // Mech. Aging Dev. – 1992. – Vol. 62. – P. 111–116.

Особенности изменений оксида азота под действием прерывистой гипоксии у крыс разного возраста

О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова, В.М. Шве́ц

РЕЗЮМЕ. В опытах на 6–8-месячных (взрослых) и 24–26-месячных (старых) нелинейных крысах-самцах установлено, что в состоянии физиологического покоя продукция азота оксида (NO), которую оценивали по содержанию нитритов и нитратов, в миокарде с возрастом не изменяется, в организме в целом – уменьшается. cNOS- и iNOS-активность в миокарде у старых крыс в сравнении со взрослыми не меняется. Под действием прерывистой гипоксии генерация NO в миокарде крыс двух возрастных групп поддерживается на уровне контрольных. Однако у взрослых крыс это происходит при активации обеих изоформ NOS, преимущественно cNOS, у старых – в основном за счет iNOS (возрастает в два раза), cNOS-активность снижается. У взрослых крыс после гипоксии в сравнении с контрольными выявлено незначительное увеличение тиобарбитуративных продуктов, у старых – их уровень значительно возрастает и усиливается окислительная модификация белков, что свидетельствует о развитии оксидантного стресса.

Ключевые слова: азота оксид, оксидантный стресс, миокард, старение, гипоксия.

Change of nitrogen oxide under intermittent hypoxia in rats of different age

O.K. Kulchitsky, R.I. Potapenko, S.N. Novikova, V.M. Shvets

SUMMARY. In the experiments involving non-linear male rats aged 6–8 mos (adult) and 24–26 mos (old) we have found that nitrogen oxide (NO) production estimated by myocardial contents of nitrites and nitrates does not changes with age but it decreases in whole organism. The cNOS- and iNOS-activity in the myocardium of old versus adult animals remains unchanged. Under effect of intermittent hypoxia NO production in the myocardium of two age groups of rats is maintained at the level of control animals. However in adult rats this occurs at activation of both NOS isoforms predominantly cNOS and in old rats mainly at the expense of iNOS (2-fold increased), and cNOS decreases. In the adult rats following hypoxia we established an insignificant increase of tiobarbiturate-active products compared to control. In the old animals their level rises considerably and oxidative modification of proteins is enhanced that is indicative of oxidative stress development.

Key words: nitrogen oxide, oxidative stress, myocardium, aging, hypoxia.

Адреса для листування:

Новикова Світлана Миколаївна

«ДУ Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,

04114. Київ, ул. Вышгородская, 67

Юбилей академика Олега Васильевича Коркушко

19 февраля 2014 г. исполняется 85 лет со дня рождения и 60 лет научной, педагогической, врачебной и общественной деятельности известного терапевта и геронтолога, руководителя сектора клинической геронтологии и гериатрии, заведующего отделом клинической физиологии и патологии внутренних органов Государственного учреждения «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» академика НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, чл.-кор. Российской АМН, лауреата Государственных премий УССР (1984) и Украины (1998, 2003), заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора Олега Васильевича Коркушко.

После окончания в 1954 г. лечебного факультета Киевского медицинского института О.В. Коркушко проходил обучение в аспирантуре на кафедре терапии № 1 Киевского института усовершенствования врачей, которой руководил профессор Д.Ф. Чеботарев. С 1958 по 1960 г. работал ассистентом кафедры, в 1961 г. защитил кандидатскую диссертацию «Функциональное состояние печени у больных с нагноительными заболеваниями легких».

Дальнейший творческий путь Олега Васильевича связан с Институтом геронтологии АМН СССР (в настоящее время – ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»). В 1964–1978 гг. он руководил лабораторией функциональной диагностики, а с 1978 г. возглавляет отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов. В 1969 г. защитил докторскую диссертацию «Клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пожилых, старых людей и долгожителей», в которой обобщил результаты исследований функционального состояния сердечно-сосудистой системы при старении.

Первые исследования О.В. Коркушко были посвящены вопросам пульмонологии и гастроэнтерологии. Впоследствии на основании глубокого и всестороннего анализа возрастных изменений сердечно-сосудистой системы он предложил критерии для разграничения ее возрастных и патологических изменений у пожилых и старых людей. Под его руководством плодотворно развивалось научное направление, посвященное изучению изменений микроциркуляции и реологических свойств крови при старении и заболеваниях системы кровообращения. Были предложены новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации лиц пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, разработаны оптимальные схемы лечения гипертонической болезни, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.

Большой цикл исследований академика О.В. Коркушко посвящен изучению возрастных изменений различных звеньев дыхательной системы. Обоснована концепция развития гипоксии при старении, изучены ее механизмы,

определены пути коррекции гипоксических состояний у людей старшего возраста.

Благодаря научным работам О.В. Коркушко и его учеников раскрыты возрастные особенности патогенеза заболеваний пищеварительной системы. Показана роль нейрогуморальных механизмов в формировании возрастных изменений моторной и секреторной функции желудка, внешнесекреторной функции поджелудочной железы, усовершенствованы методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний пищеварительной системы у пожилых и старых людей.

Среди активно разрабатываемых научных направлений следует отметить исследование возрастных изменений водноэлектролитного обмена и кислотно-щелочного состояния, механизмов снижения устойчивости к стрессовым воздействиям, вопросов фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов у людей пожилого возраста.

Одним из приоритетных направлений научной деятельности академика О.В. Коркушко является разработка концепции преждевременного (ускоренного) старения человека, методик определения функционального возраста физиологических систем, обоснование и внедрение рациональных режимов физических и гипоксических тренировок, оптимальных схем применения геропротекторов для профилактики ускоренного старения и лечения возраст-зависимой патологии.

Под руководством О.В. Коркушко выполнен большой цикл работ, посвященных выяснению роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого возраста. Наряду с этим изучены возрастные изменения биологических ритмов сердечно-сосудистой и дыхательной системы, вегетативной регуляции, установлена их связь с нарушениями функциональной активности эпифиза; предложены новые подходы к коррекции нарушенных биоритмов у лиц пожилого и старческого возраста.

О.В. Коркушко является автором более 850 научных трудов, в том числе 16 монографий, среди которых «Преждевременное старение человека» (1979), «Клиническая кардиология в гериатрии» (1980), «Гипоксия и старение» (1980), «Сердечно-сосудистая система и возраст» (1983), «Неспецифические заболевания легких в гериатрической практике» (1984), «Система свертывания крови при старении» (1988), «Гериатрия в терапевтической практике» (1993) (авторы книги в 1994 г. удостоены премии им. С.П. Боткина Российской АМН, а в 1995 г. – премии им. акад. Н.Д. Стражеско НАН Украины), «Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения» (2002), «Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: возрастные аспек-

ты» (2002), «Пинеальная железа. Пути коррекции при старении» (2006), «Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, анти-тромбоцитарная терапия» (2011). За последние две монографии авторам присуждены премии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины в 2010 и 2013 г.

Под руководством О.В. Коркушко подготовлены и защищены 21 докторская и 72 кандидатских диссертации, прошли обучение более 210 аспирантов и клинических ординаторов.

Плодотворную научную и педагогическую деятельность ученый сочетает с большой научно-организационной работой. На протяжении многих лет он был заместителем председателя правления Всесоюзного научного общества геронтологов и гериатров, председателем проблемной комиссии Научного совета по геронтологии и гериатрии АМН СССР, заместителем редактора раздела

«Геронтология» Большой медицинской энциклопедии. Он президент ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование», главный редактор журнала «Кровообіг та гемостаз», член редакционных советов «Журналу АМН України», журналов «Лікарська справа», «Проблемы старения и долголетия», «Українського кардіологічного журналу», «Українського пульмонологічного журналу», «Тромбоз, гемостаз, реология», «Geriatrics», «Z. Gerontologie», член правления Украинского кардиологического общества, почетный член геронтологических обществ Германии и Болгарии, член специализированного совета при Институте кардиологии АМН Украины.

Ученики, коллеги и редколлегия журнала «Кровообіг та гемостаз» искренне поздравляют Олега Васильевича Коркушко с юбилеем, желают ему здоровья, долголетия, творческого вдохновения и успехов.

Вимоги до авторів

(Складені з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що представляються до біомедичних журналів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів)

Журнал «Кровообіг та гемостаз» є виданням Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення».

Видання присвячене актуальним питанням порушення кровообігу та дестабілізації внутрішньосудинного гомеостазу як загальної медичної проблеми, що поєднує інтереси кардіологів, терапевтів, судинних хірургів та лікарів інших спеціальностей, чия діяльність пов'язана з патологією серця та судин, розладами кровопостачання органів та тканин. Вивчення механізмів та визначення оптимальних шляхів лікування цих розладів, яке дозволить оптимізувати терапію хворих, покращити якість та збільшити тривалість їхнього життя, – є провідною темою журналу.

У виданні публікуються наукові досягнення з тематики видання як медичних, так і інших спеціальностей, діяльність яких спрямована на оптимізацію медичної допомоги (біології, біохімії, фармакології тощо).

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою: а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на електронному носії. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів

210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСТУ «Бібліографічний запис. Бібліографічний опис» (ГОСТ 7.1:2006). Ознайомитися з новими правилами бібліографічного опису можна на сайті Державної наукової установи «Книжкова палата України імені Івана Федорова»: www.ukrbook.net. Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСТУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), за ДСТУ 3582-97 «Скорочення українських слів і словосполучень» та за ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила».

Усі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті, повинні бути надані в списку літератури. Роботи потрібно перерахувати в алфавітному порядку відповідно прізвища першого автора, спочатку роботи, надруковані кирилицею, потім – латинським шрифтом. Якщо цитується кілька робіт одного автора, їх розташовують в хронологічному порядку. Для кожного джерела необхідно вказати авторів (прізвище та ініціали), рік видання, повну назву книги, статті або розділу, назву журналу або книги, видавництво (якщо це книга), номер тому, місце публікації (якщо це книга), першу і останню сторінки статей. Скорочення в назвах журналів повинні бути наведені у відповідності з Index Medicus.

Посилання на літературу в тексті повинні бути оформлені відповідно до списку використаної літератури із зазначенням у квадратних дужках.

За правильність наведених в літературних списках даних відповідальність несуть автори.

Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій.

Просимо звернути увагу, що з 2014 року умови подачі резюме в журналі змінені. А саме: резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати таку саму структуру, що й стаття, і містити такі самі рубрики: «Мета дослідження», «Матеріали і методи дослідження», «Результати дослідження та їх обговорення», «Висновки», «Ключові слова».

Адреса редакції журналу «Кровообіг та гемостаз»:

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова
НАМН України»

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, факс: (044) 432-86-77

e-mail: elena_bondarenko@ukr.net

Требования к авторам

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кровообращение и гемостаз» является изданием Украинской ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование».

Издание посвящено актуальным вопросам патологии кровообращения и дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза как общей медицинской проблеме, которая объединяет интересы кардиологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей, чья деятельность связана с патологией сердца и сосудов, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Изучение механизмов и определение оптимальных путей коррекции этих изменений, что позволит оптимизировать терапию больных, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни, – являются ведущими темами журнала.

В издании публикуются научные достижения соответственно тематике журнала как медицинских, так и других специальностей, деятельность которых направлена на оптимизацию медицинской помощи (биологии, биохимии, фармакологии).

Журнал публикует передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию, рекламу новых лекарственных препаратов и медицинского оборудования ведущих мировых фирм, материалы конгрессов и конференций. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Все статьи должны быть оригинальными, а рукописи согласованы со всеми авторами. Не принимаются в печать работы, опубликованные ранее, или статьи, предоставленные другим изданиям. Перепечатка статей возможна только при наличии письменного разрешения редакции и со ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности за допущенные авторами ошибки и оставляет за собой право на сокращение текста и количества иллюстраций.

Требования к оформлению рукописей

Рукопись статьи должна быть представлена на украинском, русском или английском языках и сопровождаться резюме на трех языках – украинском, русском, английском (для зарубежных авторов – на двух языках – русском, английском) и ключевыми словами (4–6 слов или словосочетаний). Резюме должно состоять из не более чем 800 печатных знаков и соответствовать следующей схеме: УДК, инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Материал статьи должен быть изложен согласно следующей схеме: а) индекс УДК; б) название работы; в) инициалы и фамилия авторов; г) название учреждения, в котором проведена работа; д) введение, в котором представлен анализ последних исследований и публикаций по данной проблеме, освещены нерешенные вопросы, которым посвящена статья, сформулирована цель работы; е) обследованные и методы исследования; ж) изложение основного материала с обоснованием полученных результатов; з) выводы из данной работы и перспективы дальнейшего развития в данном направлении; и) список цитируемой литературы, составленный преимущественно из работ последних 5 лет. В оригинальных работах цитируют не более 15 работ, в обзорах – не более 30. Размер оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, обзоров – 15.

Рукопись подается в 2 экземплярах и на электронном носителе. Текст набирают в редакторе Microsoft Word (какой-либо версии) гарнитурой Times New Roman, 14 шрифтом без табуляторов,

переносы в словах – отсутствуют. Все специальные знаки набираются с помощью команд «вставка/символ». Размер страниц 210×295 мм (формат А4), ориентация – книжная. Интервал между строками – 1,5, выравнивание – по левому краю. Поля – 2,0 см со всех сторон текста.

Рисунки, таблицы, диаграммы и формулы должны быть включены в текст и, желательно, в одном файле с ним. Таблицы следует печатать в редакторе Microsoft Word, графики – MS Graph или Excel, формулы – MS Equation.

Нумеровать все страницы следует последовательно, начиная с первой страницы.

К статье прилагаются сведения об авторах (должность, место работы, адрес для переписки, контактные телефоны, по возможности – номер факса и адрес электронной почты), указывается автор, с которым желательно вести дальнейшую переписку.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, подтвержденные круглой печатью организации. На последней странице должны быть подписи всех авторов.

Список используемой литературы печатается соответственно ДСТУ «Библиографическая запись. Библиографическое описание» (ГОСТ 7.1-2006). Ознакомиться с новыми правилами библиографического описания можно на сайте ГНУ «Книжная палата Украины им. Ивана Федорова»: www.ukrbook.net. Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСТУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно ДСТУ 3582-97 «Сокращения украинских слов и словосочетаний» и по ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Просим обратить внимание, что с 2014 года условия подачи резюме в журнале **изменены**. А именно: резюме к статье, в которой публикуются результаты экспериментальных исследований, должны иметь такую же структуру, как и статья, и содержать такие же рубрики: «Цель исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы», «Ключевые слова».

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз»:

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, факс: (044) 432-86-77

e-mail: elena_bondarenko@ukr.net