

Рандомизация больных велась на 1-м этапе по таблицам случайных чисел для определения первично назначаемого препарата.

Результаты исследований. Анализ исходных показателей системы липопротеидов (ЛП) сыворотки крови до начала коррекции ГЛП показал, что уровень ХС был в пределах от 239,8±3,9 до 242,2±6,9 мг/дл, а уровень ТГ варьировался от 212,1±1,9 до 220,5±6,7 мг/дл. Во всех группах содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) варьировалось от 44,2±1,7 до 48±1,4 мг/дл. По протоколу исследования всем больным, независимо от дальнейшего лечения, был рекомендован 6-недельный курс гиполипидемической диетотерапии.

Недостаточная эффективность гиполипидемической диеты явилась поводом для продолжения сроков воздействия диетой и проведения на ее фоне фармакотерапии.

Влияние вазилипа у больных с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) выявил следующее: после 8-недельного курса фармакотерапии вазилипом удалось снизить уровень ХС на 20,3% (р_{III-V} < 0,05), что было обусловлено снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 24,1% (р_{III-V} < 0,05). Наряду с этими позитивными изменениями произошло выраженное снижение уровня ТГ на 14,3% (р_{III-V} < 0,05). Уровень ХС ЛВП в результате 8-недельной фармакотерапии повысился на 18% (р_{III-V} < 0,05).

Анализ динамики показателей липидтранспортной системы в группе больных с сочетанной ГХС в результате 8-недельной терапии вазилипом (У точка) выявил благоприятные изменения со стороны ЛП сыворотки крови. Достоверное снижение уровня ХС на 21,2 % (р_{III-V} < 0,05) реализовалось за счет изменения содержания уровня ХС ЛНП на 26,5 % (р_{III-V} < 0,05).

Наряду с этими изменениями вазилип вызвал достоверное снижение уровня ТГ на 15,3 % (р_{III-V} < 0,05) и повышение содержания ХС ЛВП на 24,9 % (р_{III-V} < 0,05). Анализ динамики показателей липид-транспортной системы показал, что при фармакотерапии больных ИБС с МС с изолированной ГХС сиофором отмечается достоверное снижение уровня ХС на 9,1% (р_{III-V} < 0,05), ХС ЛНП – на 10,5% (р_{III-V} < 0,05), ТГ – на 8,4% (р_{III-V} < 0,05) и рост содержания ХС ЛВП на 5,7% (р_{III-V} < 0,05).

Представлялось интересным определить прогноз выраженности действия препаратов на липид-транспортную систему у больных ИБС, а также сопоставить с реальным эффектом препаратов. При фармакотерапии вазилипом у больных ИБС с изолированной ГХС прогнозировался гипохолестеринемический эффект не менее 23,5% (р < 0,05) у 17,5% больных, а более 38% (р < 0,05) – у 23% больных. При фармакотерапии больных ИБС с сочетанной ГХС вазилипом можно прогнозировать гипохолестеринемический эффект не менее 15% (р < 0,05) у 19,5% больных, а более 20% (р < 0,05) – у 40%. В условиях фармакотерапии сиофором у больных ИБС с изолированной ГХС с МС прогнозировался наибольший гипохолестеринемический эффект 10 % (р < 0,05) у 20,5% больных, а при сочетанной 15% (р < 0,05) – у 16 % больных.

Исследование показало возможность прогноза степени гиполипидемического эффекта у больных ИБС с изолированной или сочетанной ГХС и ГТГ, что может обеспечить правильный выбор препарата при гиполипидемической коррекции, а также эффективность и экономичность дальнейшей лечебной тактики.

Литература

1. Austin M.A. et al. // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 81. – P. 7B.
2. Assman G. // Circulation. – 1993. – Vol. 28. – P. 34.
3. Athyros V. et al. // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 608.
4. Eckardstein A. Assman G. // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 137. – P. 7–11.
5. Fredrickson D.S. et al. // New Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 34–281.
6. Bombardier C. // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 15, №17. – P. 5.
7. Richard P., Lippmann A. // IEEE Transactions on Neural Networks. – 1992. – Vol. 3, №5. – P. 683–696.
8. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis an overview // Diabetes. – 1995.
9. Steiner G. // Atherosclerosis. – 1994. – Vol. 110. – P. 27–33.
10. Neuronic networks: a history of development of the theory: Educational / Eds A.I. Galuschina. – М. – 2001.

УДК 616.12-008.331.1

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА – МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ» НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ НОРМО- И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

М.В. ВИКТОРОВА*, М.В. ЛОБОВА**, М.Г. ПУСТОВЕТОВА*

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения занимают первое место по распространенности и по причинам смертности среди трудоспособного населения [1, 8]. По данным обследования репрезентативной выборки (1993г.), распространенность АГ в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин – 41,1% [2]. В определении Американского общества гипертензии указывается, что артериальная гипертензия – это прогрессирующий сердечно-сосудистый синдром, являющийся результатом сложных и взаимосвязанных причин. Ранние маркеры синдрома часто имеются до повышения давления крови, и поэтому гипертензия не может классифицироваться только уровнями давления крови. Прогрессия связана с функциональной и структурной сердечной и сосудистой несостоятельностью, которая повреждает сердце, почки, мозг, сосуды и другие органы и ведет к преждевременной заболеваемости и смерти. Основными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний являются курение, АГ и гиперхолестеринемия (ГХС). Именно эти три фактора риска, а также пол и возраст вошли в известную таблицу SCORE Европейского общества кардиологов. Наиболее тяжелые последствия возникают при сочетании двух или более факторов риска.

Наибольшее внимание уделяется обратимым ФР, которые могут уменьшиться или исчезнуть в результате изменения образа жизни (избыточная масса тела, курение и пр.). Необратимые ФР (пол, возраст, наследственность, психологический тип поведения) учитываются при формировании групп высокого риска для последующего дифференцированного вмешательства. При этом большая часть церебральных и коронарных катастроф регистрируется у больных с небольшим повышением АД [5]. В этой же связи в последней классификации АГ [ВОЗ/МОАГ, 1999] выделена узкая зона АД в пределах от 130 до 139 мм рт.ст – для САД и 85–89 мм рт.ст. – для ДАД, обозначенная термином «высокое нормальное давление» – ВНД [9]. Наличие ФР – отягощенная наследственность по заболеваниям ССС (артериальные гипертензии, атеросклероз, ИБС, сердечная недостаточность), по метаболическим нарушениям (дислипидемия, ожирение, сахарный диабет или инсулинорезистентность), врожденные изменения со стороны сосудов (стеноз почечных артерий, коарктация аорты), уменьшение эстрогенов, курение способствует нарушению нормального функционирования эндотелия [3].

Под термином «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) понимается нарушение регуляции эндотелием местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистого тонуса (равновесия вазорелаксирующих и вазоконстриктивных влияний эндотелия в сторону преобладания последних): повышение адгезивной способности клеток эндотелия, рост проницаемости эндотелия [7]. На начальных стадиях развития АГ изменения в сосудах носят функциональный характер, и выраженные морфологические изменения и повреждения других органов и систем не характерны. Изменения, происходящие в сосудистой стенке, обусловлены воздействием различных медиаторов и БАВ на рецепторный аппарат сосуда и непосредственно на эндотелий. По современным представлениям, главная роль в нарушении функционирования сосудистого аппарата при формировании АГ и её динамике, а также развитие морфологических изменений в стенке сосудов принадлежит эндотелию.

Этот процесс развивается неравномерно и при рассмотрении стенки сосудов у больных мягкой АГ или при наличии кратковременных эпизодов роста АД, отмечаются участки клеточного некроза с начинающимся фиброзом и участки клеточной гиперплазии, как маркер компенсаторных процессов. Впоследствии при развитии АГ, эти реакции получают дальнейшее продолжение, а компенсаторные процессы затрагивают не только клетки, но и выходят на тканевой и органной уровень [9].

Поэтому во многих публикациях ДЭ рассматривается, как

* ФГУ ННИИПК им. ак. Е.Н. Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и СР. 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

** МЗУ БСМП №2 г. Новосибирск

нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, связанное с нарушением восприимчивости сосудистой стенки к действию NO. Снижение биодоступности NO может быть связано с уменьшением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [10], недостатком субстрата либо кофакторов NO-синтазы [1], повреждением клеточных сигнальных систем, из-за чего не происходит должной активации NO-синтазы [4], а также возможным разрушением NO под действием АМК [8]. Снижение синтеза NO эндотелиальными клетками может быть связано с факторами риска, как сахарный диабет, АГ, ГХС. Это связано с нарушением в той или иной степени многих функций эндотелия [1]. Сосудистая патология, имеющая место при АГ проявляет себя обычно через достаточно длительный срок. Ранняя диагностика и понимание патофизиологии на более ранних стадиях является актуальной и целесообразной для разработки новых методов лечения и профилактики АГ [10].

Цель работы – оценка изменения комплекса «интима – медиа общих сонных артерий» на фоне нарушения функции эндотелия сосудов у больных артериальной гипертензией различной степени тяжести на фоне нормо- и ГХС.

Материал и методы исследования: Обследовано 84 пациента, страдающих АГ I и II степени тяжести. Средний возраст пациентов составил 40,5 лет. Среди обследованных больных женщины в возрасте от 25 до 45 лет составили 46% и 34% – мужчины в возрасте от 25 до 45 лет. Группу контроля составили 20 лиц этой же возрастной группы, признанных практически здоровыми, с показателями артериального давления в пределах нормы. Диагноз первичной АГ был выставлен в соответствии с классификацией ВОЗ (1999) после исключения вторичных форм АГ и подтвержден комплексом клинических и дополнительных методов обследования, рекомендованных Всероссийским научным обществом кардиологов [1].

Критерии включения больных в исследование: впервые выявленная АГ I-II степени тяжести (I – больные с АД от 140/90 до 159/99 и II – больные с АД от 160/100 до 179/109 мм рт. ст.); больные АГ с нормохолестеринемией (НХС) ($< 5,2$ ммоль/л) и ГХС ($> 6,5$ ммоль/л). Продолжительность АГ – от 1 до 9 лет. Средняя величина этого показателя ($5,1 \pm 0,23$ лет), а также уровни АД дают представление о преобладании пациентов с начальной стадией заболевания; их число составило 43,3%.

Критерии исключения: наличие ассоциированных клинических состояний: цереброваскулярные заболевания (ишемический и геморрагический инсульт); заболеваний сердца (инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность); диабетическая нефропатия, почечная недостаточность; сахарный диабет, острые и хронические воспалительные процессы в стадии обострения; употребление наркотиков. Сформированы группы: I-я – 20 больных АГ I степени тяжести с НХС; II-я – 20 больных АГ II степени тяжести с НХС; III-я – 21 больной с АГ I степени тяжести с ГХС; IV-я – 23 больных с АГ II степени тяжести с ГХС.

Для лечения больных АГ различной степени тяжести использовали ингибитор АПФ – эналаприл 10–20 мг /сутки, больные с ГХС дополнительно принимали гиполипидемический препарат аторвастатин (липримар Pfizer) 10 мг/сутки в течение трех недель. Больные находились на диете с ограничением соли и жиров (стол № 10). Забор крови осуществлялся в первый день поступления больного в стационар (1-е исследование) и на 21-е сутки (2-е исследование). Функциональная диагностика (УЗИ) общих сонных артерий пациентов, вошедших в протокол обследования, проводился в 1-й день поступления в стационар и на 21 день стационарного лечения. Для получения тестируемых сывороток забирали 10 мл венозной крови, которой давали свернуться в течение 2 часов при комнатной температуре, затем охлаждали и центрифугировали на ОПН-3 при 1,5 тыс. об/мин в течение 5 мин. Сыворотку отделяли, разливали по аликвотам и хранили в жидком азоте для определения концентрации NO. Помимо общеклинического обследования всем больным проводилось суточное мониторирование артериального давления с использованием мониторов АВРМ-02 производства фирмы MEDITECH (Венгрия) и «OMRON» (Германия). Длительность суточного мониторинга АД была не менее 22,5–24 часов. В качестве основного стандарта использовалась следующая частота измерений: один раз в 15 минут с 8 до 23 часов, один раз в 30 минут с 23 до 6 часов, один раз в 10 минут с 6 до 8 часов. В исключительных случаях допускалось уменьшение частоты измерений в дневное время до одного раза в 20–30 минут, а в ночное – до одного раза в 40–60 мин.

Для определения величины комплекса «интима – медиа (КИМ) сонной артерии» проводили УЗИ в В-режиме ОСА по общепринятой методике, предложенной P.Pignolli (1986 г.), производилось на аппарате ACUSON (Япония), линейным датчиком с частотой 8 МГц. Оценка уровня содержания NO в сыворотке крови проводилась с помощью определения нитритов в крови с помощью реакции Грисса. Содержание нитритов в сыворотке крови определялось согласно методу, описанному Ignarro L.G. е.а. (1987). При этом использовалась реакция диазотизации сульфоновой кислоты нитритами в кислой среде, и затем их соединение с N-I-Ned. С этой целью использовался реактив Грисса, растворенный в 12% уксусной кислоте. Цветная реакция оценивалась спектрофотометрически при 538 нм. Единица измерения нитритов в крови – мм/мл. Параметры липидного спектра сыворотки крови – ОХС, ЛПНП, ТГ и α -ХС сыворотки крови определяли ферментативным калориметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim». Статистическую обработку данных вели с помощью прикладных программ «Statistica 5.0» и «Microsoft Excel 7.0». При этом определяли среднее арифметическое значение (М), ошибку среднего значения (m). Проводили оценку значимости различий двух средних арифметических значений по t-критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Кроме показателей АД у всех пациентов был исследован липидный спектр крови. Из 84 обследованных пациентов с АГ I и II степени тяжести, нарушения липидного обмена были зафиксированы у 44 человек. Эти больные составили группу высокого риска. У другой группы пациентов с АГ I и II степени тяжести показатели липидного спектра крови находились в пределах физиологической нормы. В табл. 1 представлены результаты определения общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у группы больных с АГ I и II степени тяжести вошедших в группу высокого риска; не включены больные АГ с нормальными уровнями параметров липидного обмена независимо от степени тяжести.

Таблица 1

Параметры показателей липидного обмена у больных АГ I и II степени тяжести (М $\pm$ m)

Параметры	Контроль (20)	Степень тяжести АГ (44)	
		I (21)	II (23)
ХС, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,3	6,4 $\pm$ 1,6*	7,9 $\pm$ 1,8***
ТГ, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,71	2,3 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,65*
ЛПНП, ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,7	3,5 $\pm$ 0,3*	4,6 $\pm$ 1,1/**
ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,3*	0,6 $\pm$ 0,1*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем
** – $p < 0,05$ по сравнению с результатами АГ I степени тяжести

Наиболее выраженные изменения параметров липидного обмена были отмечены у больных АГ II степени тяжести. Уровень ОХС был выше контроля и показателя ОХС у больных с АГ I степени тяжести в 1,9 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень ТГ у больных с АГ I степени тяжести был не достоверно выше группы контроля, у больных с АГ II степенью тяжести этот показатель был выше контрольных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 1,1 раза выше этого показателя у больных с АГ I степени тяжести ($p > 0,05$). Уровень ЛПНП у лиц, страдающих АГ I степени тяжести, превышал контрольные значения в 1,95 раза ($p < 0,05$). Для больных с АГ II степенью тяжести было характерно превышение контрольных значений ЛПНП в 2,5 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза, чем у больных с АГ I степени тяжести ($p < 0,05$). Уровень ЛПВП, оцененный по уровню α -ХС, при АГ на фоне ГХС был достоверно низким по сравнению с контролем. В группе больных с АГ I степени тяжести он был ниже контрольных значений на 42,8% ($p < 0,05$). Снижение этого показателя у больных с АГ II степени тяжести произошло на 56,1% ($p < 0,05$). Достоверных различий этого показателя между группами не выявлено.

После лечения больных АГ с ГХС показатели липидного обмена претерпели серьезные изменения (табл. 2)

Таблица 2

Изменение липидов у больных после лечения (M±m)

Параметры	Контроль (28)	Степень тяжести АГ (44)	
		I (21)	II (23)
ХС, ммоль/л	4,1±0,3	6,4±1,6* 4,7±1,7	7,9±1,8* 5,2±0,9*
ТГ, ммоль/л	1,9±0,71	2,3±0,2 1,95±0,3	2,7±0,65 2,05±0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,8±0,7	3,5±0,3 1,92±0,4*	4,6±1,1 2,5±0,7*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	0,8±0,3 1,33±0,33	0,6±0,1 1,21±0,12*

Примечание: В скобке – количество обследованных лиц в группе; в числителе – значения до лечения; в знаменателе – после лечения;
* - $p < 0,01$ по сравнению со значениями до лечения.

У больных АГ I ст. тяжести снижение параметров общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП после лечения почти достигало контрольных значений. Отмечено наиболее значимое повышение ХС ЛПВП. У больных АГ II ст. тяжести показатели липидного обмена снижались, но в ряде случаев все еще оставались выше контрольных значений. Снижение общего ХС и ХС ЛПНП было достоверно значимым по сравнению с исходными (до лечения) цифрами. Но эти показатели были выше, чем в контроле. На рис. 1 см. результаты определения NO в сыворотке крови. Содержание NO в сыворотке крови здоровых доноров, входящих в контроль, в среднем составило 11,87±0,33 мМ/мл. При этом индивидуальные значения этого показателя варьировались от 8,9 до 15,1 мМ/мл.

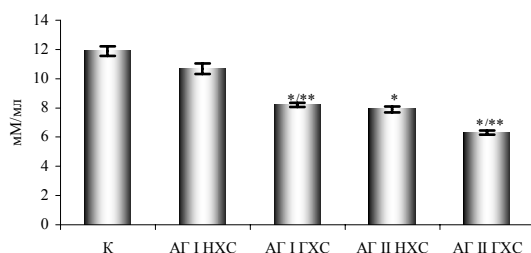


Рис. 6. Содержание оксида азота (NO) в сыворотке крови больных АГ различной степени тяжести

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой и ** – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими группами с НХС

У больных АГ I ст. тяжести при НХС содержание NO в среднем составило 10,68±0,37 мМ/мл, а с ГХС – 8,2±0,16 мМ/мл. В первом случае не было достоверного различия по сравнению с контролем, а в последнем – снижение было достоверно значимым ($p < 0,05$). При АГ II ст. тяжести у пациентов с НХС содержание NO в среднем составило 7,9±0,2, а с ГХС – 6,3±0,14 мМ/мл.

Наибольшее снижение уровня NO в сыворотке крови было отмечено при АГ II ст. тяжести у больных с ГХС. При этом отмечено, что уровень NO в сыворотке крови больных АГ I ст. тяжести с ГХС было практически одинаковым с показателями в группе больных АГ II ст. тяжести с НХС. После лечения произошло изменение концентрации NO в сыворотке крови. Как видно из рис. 2. содержание NO в сыворотке крови больных АГ I ст. тяжести после лечения возросло незначительно, но практически достигло до уровня контрольных цифр, в остальных сравниваемых группах больных АГ рост NO был более заметным.

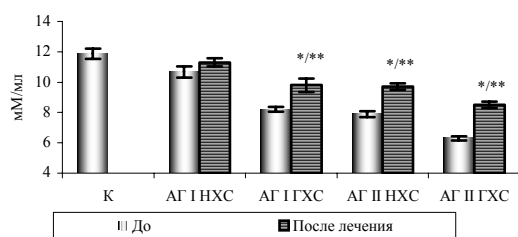


Рис. 2. Изменение содержания NO в сыворотке крови больных АГ до и после лечения. Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до лечения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Содержание NO в сыворотке крови у больных АГ I ст. тя-

жести с ГХС после комплексного лечения возросло с 8,2±0,16 мМ/мл до 9,8±0,45 мМ/мл ($p < 0,05$), т.е. на 16,2%. Более значимый рост NO на 18,5% был зафиксирован у больных АГ II ст. тяжести с НХС, т.е. с 7,9±0,2 мМ/мл до 9,7±0,21 мМ/мл ($p < 0,05$). При АГ II ст. тяжести у лиц с ГХС рост NO после лечения составил 25,9% (с 6,3±0,14 мМ/мл до 8,5±0,21 мМ/мл, $p < 0,05$). Но в этих группах уровень NO в сыворотке крови оставался высоким по сравнению с контролем (рис. 2). Ультразвуковая оценка комплекса «интима – медиа (КИМ) общих сонных артерий» в группе контроля показала, что толщина интимомедиаляного слоя колеблется от 0,75 до 0,95 мм и в среднем составляет 0,84 мм. Изменения комплекса «интима – медиа общих сонных артерий» при АГ с нормо- и гиперхолестеринемией см. в табл. 6

Анализ результатов показал, что у больных АГ I степени тяжести среднее значение КИМ общих сонных артерий до лечения превышает показатели контрольной группы: на 42,8% ($P < 0,05$) при НХС и на 64,2% ($P < 0,05$) при наличии у данных больных ГХС. После проведения терапии значения КИМ у больных АГ I степени тяжести с НХС практически не отличались от результатов до лечения. Для больных АГ I степени тяжести с ГХС было характерно снижение значений КИМ на 17% ($P < 0,05$) по сравнению с результатами до лечения, но оставался выше контроля на 53% ($P < 0,05$). В группе больных с АГ II степени тяжести с НХС до лечения значения КИМ общих сонных артерий превышали значения группы контроля на 86% ($P < 0,05$), после лечения значения КИМ стали меньше 14,3% ($P < 0,05$), при этом оставались выше контроля на 40% ($P < 0,05$). У больных, вошедших в группу с АГ II степени тяжести с ГХС, этот показатель был выше на 114% по сравнению с контролем ($P < 0,05$) до лечения. После поведения лечения КИМ стал меньше на 11,1% ($P < 0,05$), но оставалась выше контроля на 90,4% ($P < 0,05$).

Таблица 6

Показатели комплекса «интима – медиа общих сонных артерий» у больных АГ различной степени тяжести (M±m).

Группа	КИМ (мм) До лечения	КИМ (мм) После лечения
Контроль	0,84±0,18 (20)	
I ст.с НХС	1,2±0,16 (20)*	1,1±0,12
II ст.с НХС	1,38±0,08 (20)*	1,18±0,04
I ст.с ГХС	1,57±0,16 (21)*/**	1,3±0,13
II ст.с ГХС	1,8±0,1 (23)*/**	1,6±0,08

Примечание: В скобке – количество обследованных лиц в группе; * – $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. ** – $P < 0,05$ по сравнению с аналогичной группой АГ при НХС

Оценка КИМ общих сонных артерий у больных по изменению липидного спектра крови показала следующее: у лиц, страдающих АГ I степени тяжести с ГХС, толщина интимомедиаляного слоя больше не 23,6% чем у больных АГ I степени тяжести с НХС ($P < 0,05$). Для больных АГ II степени тяжести с ГХС характерно превышение показателя КИМ общих сонных артерий больных АГ II степени тяжести с НХС на 23,3% ($P < 0,05$). У больных АГ отмечается достоверно значимое увеличение комплекса «интима – медиа общих сонных артерий». У пациентов с АГ, протекающей на фоне ГХС, показатели интимомедиаляного слоя общих сонных артерий достоверно выше, чем у больных с АГ без изменений липидного спектра крови. После лечения идет снижение КИМ общих сонных артерий, причем у больных АГ с НХС этот показатель меняется более значимо.

Важное место занимает проблема нарушения функции эндотелия сосудов при ИБС, атеросклерозе, инфаркте миокарда (ИМ), гиперхолестеринемии (ГХС) и АГ. Одним из основных патогенетических звеньев патогенеза АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний является дисфункция эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими поддержание нормального сосудистого тонуса. Существуют много подходов к оценке функционального состояния эндотелия сосудов, включая инструментальные методы (измерение тонуса сосудов, общей сопротивляемости сосудов и др.) и определение продуцируемых медиаторов эндотелиоцитов, таких как простациклин, фактор Виллебранда, оксид азота (англ. endothelium-derived relaxing factor, EDRF – эндотелиальный фактор релаксации) и т.д. В то же время вопросы, которые касаются механизмов развития АГ на фоне нарушения липидного обмена, до сих пор слабо освещены, хотя есть теоретические и

клинические разработки, объясняющие основные принципы развития ЭД при атеросклерозе и ИМ. В связи с этим на предварительном этапе исследования у больных АГ I и II степени тяжести оценивали показатели липидного обмена: уровни общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. В результате исследования выявлено, что с точки зрения нарушений липидного обмена из 84 больных АГ I и II степени тяжести, выбранных в исследование, 44 больных представляли группу с ГХС. При этом у больных АГ II степени тяжести было выявлено наиболее выраженные изменения параметров липидного обмена. В этом случае параметры липидного обмена практически у всех больных, кроме ХС ЛПВП были достоверно высокими, чем при I - й степени болезни. Что касается ХС ЛПВП, то их уровень при АГ различной степени на фоне ГХС был достоверно низким по сравнению с контролем. Известно, что оксид азота обладает широким спектром биологического действия, активно оказывая расслабляющее действие на сосудистую стенку. Очевидно, что при повреждении эндотелия сосудов в крови будет уменьшаться уровень NO, что может дать возможность по уровню его содержания судить о состоянии эндотелия сосудов у больных АГ. Этим положением мы и воспользовались в своих исследованиях для оценки функционального состояния эндотелия сосудов у больных АГ.

Наибольшее снижение уровня NO в сыворотке крови отмечено при АГ II ст. тяжести у больных с ГХС. Уровень NO в сыворотке крови больных АГ I ст. тяжести с ГХС было практически одинаковым с показателями в группе больных АГ II ст. тяжести с НХС. Снижение выработки NO радикала или повышенное его разрушение приводит к дезорганизации регуляции сосудистого гомеостаза и ведет к повышению сосудистого тонуса. Одним из этих механизмов является повышенная продукция АМК, которые способствуют окислению NO радикала с образованием токсичного соединения пероксинитрита. Образование пероксинитрита может усиливать повреждение эндотелия. Таким образом, с нарушением выделения NO способствует развитию ЭД (растет содержание ФВ, экспрессия цитокинов, молекул адгезии, агрегация тромбоцитов, рост и миграция ГМК, апоптоз клеток эндотелия). Измерение толщины КИМ общих сонных артерий позволяет судить о выраженности ремоделирования магистральных сосудов. Нет единого мнения о границе нормальных значений этого показателя: называют величины от 0,8 до 1,0 мм.

Незначительные изменения показателя КИМ у больных с АГ с НХС возможно, объясняются некоторым «запаздыванием» изменений в сосудах, а так же с незначительным снижением оксида азота у этой группы больных. У больных с ГХС характерным является более выраженные изменения КИМ общих артерий. В интиму за счёт агрегатов или комплексов, содержащих ЛНП, активизируется фагоцитоз, в результате чего ослабевают межклеточные связи, а ЛНП проникают в клетку, минуя регулируемый рецепторный путь захвата липопротеидов, что вызывает накопление липидов в клетках, что в свою очередь ведёт к дальнейшему накоплению внутриклеточных липидов, стимулируя пролиферации, а также синтеза и секреции внеклеточного матрикса. Такая ситуация характерна для ранних атеросклеротических изменений в интиму. Липопротеиды могут оказывать существенное влияние на функциональную активность различных типов клеток, в том числе и клеток сосудистой системы. Одним из наиболее интенсивно изучаемых в настоящее время аспектов этой проблемы является способность ЛНП влиять на сосудистый тонус. За счёт нарушения эндотелий-зависимого расслабления сосудов и влияние липопротеидов на процессы роста гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Дальнейшее проведение исследований обусловлено тем, что оценка эффективности действия ингибиторов АПФ и других гипотензивных препаратов еще не закончена. Отсюда, есть вероятность, что на основании результатов данного исследования может быть получена информация необходимая для понимания механизмов развития АГ.

Использование гипотензивного препарата ингибитора АПФ (эналаприл) больным АГ с НХС и включение в комплекс лечения пациентов с ГХС гиполипидемического препарата аторвастатин позволили получить дополнительные сведения для понимания ЭД и ремоделирования магистральных артерий, а также оценить эффективность терапии. Теоретически максимальная активность АПФ в плазме крови наблюдается при концентрации общего ХС 9,41 ммоль/л и концентрации ТГ 3,05 ммоль/л. Рост концентрации от нормальной до вышеуказанных величин приводит к более чем двукратному возрастанию активности АПФ. Большинство

атерогенных гиперлипидемий должно сопровождаться ростом продукции АТ II в плазме крови. После лечения больных АГ с ГХС показатели липидного обмена изменились. Наиболее значимые изменения параметров липидного обмена были получены у больных АГ I ст. тяжести: снижение общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП до контрольных значений и повышение ХС ЛПВП. У больных АГ II ст. тяжести показатели липидного обмена снижались, но уровень общего ХС и ХС ЛПНП оставались выше контроля.

Содержание NO в сыворотке крови больных АГ I ст. тяжести после лечения возросло незначительно, но практически достигло уровня контрольных цифр, в остальных группах больных АГ рост NO был более заметным. Изменение концентрации NO в сыворотке крови после применения эналаприла связано с его прямым действием на эндотелий сосудов. Эналаприл снижает механическое воздействие на сосуд, а также усиливает синтез NO эндотелиоцитами за счет того, что происходит ингибирование АПФ, который ведет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин же является одним из стимуляторов выделения эндотелием оксида азота – основного эндотелиального фактора релаксации. АПФ является одним из ферментов для поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, регуляции сосудистого тонуса и влияния на ремоделирование магистральных сосудов. Этим объясняется позитивный эффект иАПФ при использовании его в качестве базового препарата у больных АГ. Данные о более тесной корреляции ТИМ сонной артерии с уровнем NO в сыворотке крови, и с общепринятыми факторами риска (гиперлипидемия), подтверждает высокое значение этого показателя как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений и необходимость его мониторингирования на фоне антигипертензивной терапии.

Несмотря на полученные факты, остаются вопросы при научном обосновании применения ингибиторов АПФ, гиполипидемических препаратов в профилактике и лечении обострений АГ, особенно при сочетании с другими факторами риска, в т.ч. ГХС.

Литература

1. Алмазов В.А. и др. Пограничная артериальная гипертензия. – СПб.: Гиппократ, 1992. – С. 334.
2. Иванова О.В. и др. // Кардиол. – 1997. – Т. 37(7). – С. 41–45.
3. Каптанова Е.В. Окислительно-антиоксидантный потенциал липопротеинов низкой плотности и содержание окисленных производных холестерина в динамике развития коронарного атеросклероза: Дис... к. м. н. – Новосибирск, 2005. – 101 с.
4. Насонов Е.Л. и др. // Клин. медицина. – 1998. – 11. – С. 4.
5. Оганов Р.Г. // Кардиол. – 1999. – Т. 39 (2). – С. 4–9.
6. Шудутко Б.И. Артериальная гипертензия – С-Пб.: Ренкор, 2001. – С. 382.
7. Gidron Y. et al. // Cardiovasc. research. – 2002. – Vol. 56 (1). – P. 54–57.
8. Paivansalo M. et al. // J Hypert. – 1996. – Vol. 14. – P. 1433.
9. Plavnik F. et al. // Brazil J Med Biol Res 2000. – Vol. 33. – P. 55–64.
10. Yamada K. et al. // J. Hypertension. – 1996. – Bd 14(S1). – S144 (11B2).
11. Joly D. // Rev Prat 1999. – Vol. 49(5). – P. 477–481
12. Zanchetti A. et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis // Hypertension. – 1998.

THE CHANGES OF «INTIMA – MEDIA COMMON CAROTID ARTERIES» AT THE ENDOTHELIUM FUNCTIONS DISORDERS OF VESSELS IN PATIENTS WITH AETERIAL HYPERTENSION OF A VARIOUS DEGREE OF GRAVITY AT THE NORMO- AND HYPERCHOLESTEREMIA

M.V. VIKTOROVA, M.V. LOBOVA, M.G. PUSTOVETOVA

Summary

The results of the research confirm, that in patients with an arterial hypertension on a background of the raised maintenance of cholesterol of blood development NO is reduced and the increase of a complex «intima – media carotids» that can testify to damaging action of proof increase of arterial pressure and the raised quantity of cholesterol of low density is observed. On a background of treatment by the preparations lowering pressure of blood, development NO, parameters of a complex intima media gradually essentially raises come back to normal values at the given group of patients.

Key words: arterial hypertension, complex intima media