

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕНАЗЕПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина, А.Ю. Боголюбская, К.М. Голованов, М.А. Аракелян, О.Л. Силакова

Кафедра терапии и семейной медицины, кафедра патофизиологии лечебного факультета

Московского государственного медико-стоматологического университета

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Лаборатория регуляторных механизмов адаптации НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Органопротективные эффекты беназеприла у больных артериальной гипертензией

В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.М. Шамшинова, И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина, А.Ю. Боголюбская, К.М. Голованов, М.А. Аракелян, О.Л. Силакова
Кафедра терапии и семейной медицины, кафедра патофизиологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета
Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Лаборатория регуляторных механизмов адаптации НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Цель. Оценить антигипертензивную эффективность терапии беназеприлом (Лотензин, Новartis), а также ее эффекты на микроциркуляцию, функцию эндотелия, систему клеточной защиты, офтальмоскопические и функциональные характеристики сетчатки глаза у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с 1-3 степенью АГ (АГ1, АГ2 и АГ3). После отмывочного периода всем больным назначали беназеприл в дозе 5-10 мг/сут. При необходимости добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут. Лечение проводилось в течение 6 месяцев. Обследовали больных в начале и в конце наблюдения. Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД). Оценивали состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии. Спектрофотометрически определяли в плазме стабильные метаболиты оксида азота (NO). Состояние клеточной защиты оценивали по содержанию белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах периферической крови. Проводили офтальмоскопию, цветовую и контрастную статическую кампиметрию с определением времени сенсомоторной реакции (СМР) в различных областях поля зрения.

Результаты. Терапия беназеприлом позволила улучшить суточный профиль АД и достичь его целевого уровня у всех больных АГ. Уменьшилось количество больных со спастическим типом микроциркуляции. Улучшилось функциональное состояние эндотелия, что проявилось в нормализации эндотелиальной продукции NO. В результате терапии беназеприлом снижались уровни внутриклеточного HSP70, что свидетельствовало об ограничении клеточного повреждения. В большей степени цитопротекторный эффект беназеприла проявлялся при тяжелой степени АГ. Терапия беназеприлом приводила к уменьшению времени СМР, что свидетельствует о положительном ее влиянии на состояние ретинального кровотока. Причем исследование контрастной и цветовой чувствительности сетчатки позволило выявить и количественно оценить более ранние нарушения тканевой перфузии сетчатки, чем офтальмоскопия.

Заключение. Беназеприл является эффективным антигипертензивным средством, которое улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия, обладает цитопротекторным действием и уменьшает перфузионные нарушения сетчатки. Использование цветовой и контрастной статической кампиметрии является современным методом количественной оценки перфузионных нарушений сетчатки и позволяет объективизировать степень повреждения глаза как органа-мишени при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беназеприл, микроциркуляция, оксид азота, белки теплового шока, цветовая и контрастная статическая кампиметрия.

РФК 2006; 3: 4-11

Organoprotective effects of benazepril in patients with arterial hypertension

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, A.M. Shamshinova, I.Y. Malishev, E.B. Manukhina, A.Y. Bogolyubskaya, K.M. Golovanov, M.A. Arakelyan, O.L. Silakova

Department of therapy and family medicine, Department of pathophysiology, medical faculty of Moscow State University of Medicine and Stomatology

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases

Laboratory of regulatory mechanisms of adaptation, Research institute of general pathology and pathophysiology of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Aim. To evaluate antihypertensive efficiency of benazepril therapy (Lotensin, Novartis) and its effects on microcirculation, endothelium function, system of cytoprotection, ophthalmoscopic and functional characteristics of eye retina in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 40 patients with AH of 1-3 degree (AH1, AH2, and AH3) were studied. After wash-out period all patients were prescribed benazepril 5-10 mg daily. If necessary, hydrochlorothiazide 12.5 mg daily was added. Treatment lasted during 6 months. Patients were examined at the beginning and at the end of the study. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring was carried out. Microcirculation was assessed by method of laser Doppler flowmetry. Stable plasma metabolites of nitric oxide (NO) were determined by spectral photometry. Cytoprotection was assessed by content of heat shock proteins (HSP70) in leucocytes of peripheral blood. Ophthalmoscopy, color and contrast static campimetry with evaluation of sensory-motor reaction (SMR) time in different fields of vision were carried out.

Results. Therapy with benazepril allowed to improve daily profile of BP and to reach its target level in all AH patients. Number of patients with spastic type of microcirculation decreased. Functional condition of endothelium improved which revealed in normalization of endothelial production of NO. Therapy with benazepril resulted in intracellular HSP70 level decrease which testified restriction of cellular destruction. The cytoprotective effect of benazepril was stronger in patient with severe AH. Therapy with benazepril resulted in SMR time decrease which signifies its positive influence on retinal blood flow. Evaluation of contrast and color sensitiveness of retina allowed to reveal and quantitatively assess earlier dysfunctions of retinal tissue perfusion, compared to ophthalmoscopy.

Conclusion. Benazepril is an efficient antihypertensive drug which improves microcirculation, endothelium function and retinal perfusion, has cytoprotective effect. Color and contrast static campimetry is an adequate method for quantitative assessment of retinal perfusion and allows objectively to evaluate damage of eye as target organ of AH.

Key words: arterial hypertension, benazepril, microcirculation, nitric oxide, heat shock proteins, color and contrast static campimetry.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 4-11

Уровень артериального давления (АД) является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть артериальной гипертензии (АГ), прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [1]. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, разработанных Европейским обществом по изучению АГ

(EHS 2003), и российских рекомендациях (ВНОК, 2004) генерализованное или очаговое сужение сосудов сетчатки исключено из списка поражений органов-мишеней. Это мотивируется тем, что данные симптомы слишком часто встречаются у здоровых лиц старше 50 лет, что не позволяет трактовать изменения на глазном дне, а 3-я и 4-я стадии ретинопатии (отек соска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты) отнесены к ассоциированным клиническим состояниям [1,2]. В отличие от 30-х годов, ког-

да Вагеном и Беккером была предложена классификация гипертонической ангиопатии с подразделением на 4 градации, в настоящее время у больных АГ, как правило, наблюдаются ранние симптомы поражения глазного дна (78 %), а 3-я и 4-я стадии встречаются чрезвычайно редко [3]. Отсутствуют данные о прогностическом значении начальных стадий гипертонической ангиопатии, а существующая методика офтальмоскопии является субъективной и не позволяет адекватно оценить динамику процесса на фоне антигипертензивной терапии. Представляется актуальным изучение органа зрения с позиции оценки функционального состояния сетчатки, что позволит количественно оценить степень ретинальных нарушений и выработать дополнительные критерии эффективности антигипертензивной терапии.

Не вызывает сомнения роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и антистрессорной защиты клеток (системы NO-HSP70) позволит глубже изучить механизмы формирования АГ и патогенетические аспекты действия антигипертензивных препаратов.

Материал и методы

Обследовали 40 больных с 1, 2 и 3-й степенью повышения АД (АГ1, АГ2 и АГ3), из них 17 мужчин и 23 женщины в возрасте $52,0 \pm 7,0$ лет (1-я степень АГ - 6 больных, 2-я - 20 пациентов и 3-я - 14 больных). Исследование проводили в течение 6 мес. После двухнедельного отмывочного периода всем пациентам назначали бенazeприл (Лотензин, Новартис) с титрацией дозы от 5 до 10 мг при необходимости в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг.

В начале и в конце наблюдения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) (ABPM-02 Meditech, Венгрия); определяли состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Общую продукцию NO оценивали по содержанию в плазме нитратов и нитритов, конечных стабильных метаболитов NO. Для количественного определения нитратов и нитритов использовали спектрофотометрический метод по реакции Грисса. Содержание белков теплового шока HSP70 определяли методом Western blot analysis в лейкоцитах периферической крови. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки функционального состояния зрительного анализатора исследовали топографию цветовой и контрастной чувствительности с помощью метода цветовой и контрастной статической кампиметрии на базе оригинального программного комп-

лекса «Оффон» (Научно-медицинская фирма «МБН», Москва, авторы программы - А.М. Шамшина, А.С. Петров) [4]. Оценку цветовой и контрастной чувствительности проводили по времени сенсорной реакции (СМР), которое измерялось в миллисекундах с регистрацией в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула в каждой исследуемой области поля зрения. Стимулы предъявлялись на экране монитора в области 1° , 5° и 10° в случайном порядке с различным временным интервалом; размеры стимулов при исследовании контрастной чувствительности увеличивались от центра к периферии в соответствии с увеличением размера рецептивных полей.

Результаты обработаны с помощью программного обеспечения программы «Stadia» и компьютерных программ Excel 7. Степень достоверности определяли при уровне значимости различий $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне лечения все больные достигли целевых показателей АД. В процессе титрации препарата для достижения полного антигипертензивного эффекта 14 больных (35 %) получали 5 мг бенazeприла (из них 6 больных АГ1 и 8 пациентов с АГ2), 13 больных (32,5 %) потребовалось увеличение дозы до 10 мг/сут (12 больных АГ2 и 1 пациент с АГ3) и 13 больных (32,5 %) получали комбинированную терапию бенazeприлом 10 мг и гидрохлортиазидом 12,5 мг (все больные АГ3). С увеличением степени повышения АД требуется большая доза исследуемого препарата или комбинированная гипотензивная терапия.

Выявлены следующие типы суточной кривой АД: тип «dipper» встречался у 25,0% пациентов, у 47,5% больных был выявлен тип «non dipper» и у 27,5% регистрировался тип «night picker». Следует отметить, что тип «non dipper» встречался в большей степени у больных со 2-й степенью повышения АД (14 больных), а тип «night picker» - только у больных с 3-й степенью повышения АД (11 человек). После проведенной терапии распределение суточного профиля АД выглядело следующим образом: тип «dipper» регистрировался у 82,5% человек, тип «non dipper» - у 17,5% (7 больных АГ3), тип «night picker» отсутствовал. Следовательно, под влиянием бенazeприла происходит коррекция суточного профиля АД за счет увеличения удельного веса физиологического типа «dipper», уменьшения типа «non dipper» и полной коррекции типа «night picker».

При проведении ЛДФ-граммы оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, определяли внутрисосудистое

Таблица 1. Гемодинамические типы микроциркуляции в процессе терапии бенazeприлом, %

Гемодинамический тип	Степень АГ					
	1-я (n=6)		2-я (n=20)		3-я (n=14)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спастический	33,3	-	45	15	50	21,5
Гиперемический	-	-	25	10	28,5	-
Спастико-гиперемический	-	-	15	25	14,4	35,7
Нормоциркуляторный	66,7	100	15	50	7,1	42,8

сопротивление (АСГ/ПМ).

У больных АГ1 преобладал нормоциркуляторный тип, что можно объяснить отсутствием значительных изменений в микроциркуляторном русле. Спастический тип (2 больных) характеризуется уменьшением ПМ, увеличением LF при снижении CF и повышением нейрогенной и миогенной активности, что отражает снижение притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих сосудов. Но степень спастических проявлений в этой группе была незначительной. На фоне терапии спастический тип микроциркуляции стал нормоциркуляторным за счет увеличения ПМ на 7,4 %, уменьшения миогенной активности на 2,3 % и увеличения внутрисосудистого сопротивления на 2,3 %, но все эти изменения были недостоверны. Таким образом, после лечения у всех больных этой группы наблюдался нормоциркуляторный тип микроциркуляции (табл. 1).

У больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД (34 больных) помимо спастического и нормоциркуляторного регистрировались гиперемический и спастико-гиперемический типы. Преобладал спастический тип микроциркуляции, причем степень спастических явлений у этих больных была более выраженной, чем у пациентов с АГ1. У 11,8 % сохранялся нормоциркуляторный тип. Гиперемический тип характеризуется увеличением ПМ, преобладанием CF при снижении миогенной и нейрогенной активности, что свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло. Следует отметить, что в рамках гиперемического типа появляется спастико-гиперемический тип, который отличается от гиперемического снижением амплитуды пульсовых колебаний при увеличении миогенной активности и повышении ПМ, что свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло за счет увеличения объема веноулярного отдела при сохранении спазма приносящих сосудов. Появление новых типов микроциркуляции и усиление спастических явлений при спастическом типе связано с дальнейшим повышением АД. На фоне терапии у больных со спастическим типом наблюдалась положительная динамика в виде увеличения ПМ на 8,7 % ($p < 0,01$), уменьше-

ния миогенной активности на 12,2 % ($p < 0,01$), нейрогенной активности на 8,7% ($p < 0,05$) и снижения внутрисосудистого сопротивления на 14,3 % ($p < 0,01$), что отражает регресс спастических явлений в микроциркуляторном русле. Следует отметить, что на фоне терапии увеличился процент больных со спастико-гиперемическим типом. Это объясняется тем, что у некоторых больных со спастическим типом микроциркуляции произошла дилатация венул, тонус приносящих сосудов уменьшился, но не достиг нормальных значений. Уменьшилась миогенная активность на 29,4 % ($p < 0,01$), сердечный ритм флуктуаций увеличился на 55,5 % ($p < 0,01$). У больных с изначально спастико-гиперемическим типом не произошло изменения типа микроциркуляции. У больных с нормоциркуляторным типом ПМ увеличился на 8,3 % и оставался в рамках этого типа. У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции ПМ снизился на 5,1 % ($p < 0,05$), увеличилось внутрисосудистое сопротивление на 15,4 % ($p < 0,01$), что свидетельствует об уменьшении степени гиперемии.

Таким образом, с увеличением степени АГ растет число патологических типов микроциркуляции: спастического, гиперемического и спастико-гиперемического. Отсутствие спастико-стазического и стазического типов объясняется стабильной гемодинамикой и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии и осложнений АГ, что являлось критериями отбора больных в исследование. На фоне терапии бенazeприлом уменьшилось количество больных со спастическим типом за счет перехода в спастико-гиперемический и нормоциркуляторный типы; уменьшилась частота гиперемического типа за счет перехода в нормоциркуляторный тип, который после лечения составил 47%.

При исследовании концентрации уровня нитритов и нитратов в плазме крови было выявлено, что у пациентов с АГ1 имело место повышение данного маркера на 23% ($p < 0,05$) по сравнению с нормой и соответственно гиперпродукция NO в организме. По мере утяжеления АГ наблюдалось снижение продукции NO на 57,7% ($p < 0,001$) у больных АГ2 и на 50,2% ($p < 0,001$) у пациентов с АГ3 (табл. 2). Таким

Таблица 2. Динамика нитритов и нитратов и HSP70 в процессе терапии бенazeприлом

Степень АГ	Нитриты и нитраты в плазме крови (норма – 9,76±0,8 нмоль/мл)		
	до лечения	после лечения	Δ%
1 – я	12,13±0,7 ¹	9,72±0,6 ³	-19,9
2 – я	4,13±0,4 ²	9,83±0,9 ⁵	138
3 – я	4,86±0,8 ²	11,08±1,5 ⁴	128
HSP70 (норма – 1,3±0,3 нг/мкг)			
1 – я	1,38±0,09	1,27±0,07	-8
2 – я	1,94±0,05 ¹	1,56±0,06 ³	-19,6
3 – я	2,12±0,03 ¹	1,48±0,09 ⁴	-30,2

1 - p<0,05, 2 - p<0,001 – достоверность различия по сравнению с нормой; 3 - p<0,05, 4 - p<0,01, 5 - p<0,001 – достоверность различия по сравнению с исходом.

образом, изменение продукции NO при развитии гипертонии имеет четкий двухфазный характер: повышение продукции NO на начальных стадиях АГ и снижение его продукции по мере прогрессирования АГ. Представленные результаты о сдвигах уровня нитритов и нитратов в плазме крови у больных с АГ1 полностью соответствуют данным предыдущих исследований.

У лиц молодого возраста с высоким нормальным АД по сравнению с лицами, у которых АД регистрировалось на нормальном или оптимальном уровне, отмечается увеличение продукции вазодилатора NO, причем с увеличением уровня АД усиливается продукция NO. Вероятно, на предгипертензивной и на ранней гипертензивной стадии повышение продукции NO имеет компенсаторное значение и ограничивает рост АД. В отличие от лиц с высоконормальным АД, у больных с развившейся АГ продукция NO существенно снижается. Это свидетельствует об увеличении степени дисфункции эндотелия по мере прогрессирования АГ. При этом уровень нитритов и нитратов в плазме и моче находится в достоверной обратной связи с систолическим и диастолическим АД [5].

Одним из механизмов нарушения синтеза NO при АГ, по-видимому, является усиление свободнорадикальных процессов и одновременное снижение антиоксидантной активности, которые наблюдаются у пациентов с высоконормальным АД [5]. Это соответствует современным представлениям о роли кислородных свободных радикалов в нарушении продукции NO и развитии дисфункции эндотелия при АГ [6]. Согласно этим представлениям, в условиях усиленной генерации свободных радикалов, которые характерны для АГ, равновесие между супероксидом

и NO смещается от вазодилаторного эффекта эндотелиального NO в направлении образования токсичного пероксинитрита, который стимулирует воспалительные процессы в сосудах, инициирует перекисное окисление липидов и ослабляет механизмы защиты от других свободных радикалов. Активация свободнорадикальных процессов предопределена на генетическом уровне и может выявляться у лиц, имеющих родителей-гипертоников, раньше, чем АД превысит нормальные показатели [7]. Уже на ранних стадиях АГ наблюдается избыточная продукция макрофагами цитокинов, обусловленная генетическим нарушением функции иммунной системы и другими факторами, например, самим повышенным АД. Цитокины стимулируют синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Индукция iNOS на ранних стадиях АГ имеет компенсаторное значение, поскольку ограничивает подъем АД, но в дальнейшем избыток NO подавляет активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и повреждает клетки сосудов, что приводит к снижению продукции NO, которое наблюдается у больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД. В свою очередь компенсаторное умеренное повышение NO ведет к расслаблению гладкой мускулатуры сосудистой стенки и также к активации внутриклеточных цитопротективных белков HSP70 [6,8-10].

Наличие тесной прямой и обратной взаимосвязи между универсальным регулятором физиологических функций – NO и белками внутриклеточной защитной системы HSP70 позволило объединить их в единую «NO-HSP70»-систему. NO-зависимая активация HSP70 составляет важный механизм антистрессовой защиты клеток. Но не только NO способен влиять на синтез HSP70, возможна и обратная реакция – HSP70 могут подавлять экспрессию iNOS за счет снижения активности фактора транскрипции iNOS (NFκB) [11]. До начала терапии было выявлено увеличение уровня HSP70: у больных АГ1 – на 6,2 %, в группе АГ2 – на 49,2 % (p<0,05), у пациентов с АГ3 – на 63 % (p<0,05) по сравнению со здоровыми лицами. Нарастание уровня HSP70 по мере утяжеления АГ может быть объяснено компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального уровня NO, а также на защиту клеток эндотелия и предотвращение явлений апоптоза [12]. Отличие в поведении системы синтеза HSP70 у больных с 1-й и 3-й степенью повышения АД можно связать с реакцией этой системы на хронический стресс (синдром тканевой гипоксии, воспаления, присоединение явлений сердечной недостаточности при формировании гипертонического сердца). Действительно, лейкоциты больных АГ3 в большей степени подвержены стрессопосредованным нейрогуморальным и эндокринным влияниям, что в свою очередь ведет к уве-

личению синтеза HSP70 в лейкоцитах периферической крови. Уровень внутриклеточного содержания HSP70 является маркером повреждения клетки, т. е. чем больше повреждение клетки, тем выше уровень защитных HSP70 в лейкоцитах периферической крови. Именно такая картина наблюдается у пациентов с 3-й степенью повышения АД по сравнению с пациентами с АГ1 (см. табл. 2). В связи с этим чрезвычайно важной в практическом отношении явилась демонстрация того, что пациенты с АГ реагируют на заболевание включением в лейкоцитах периферической крови системы стресс-белков HSP70, и эта реакция и их уровень имеют прогностическое значение.

На фоне терапии у пациентов с АГ1 отмечалось уменьшение уровня нитритов и нитратов в плазме крови на 19,9% ($p < 0,05$) до нормальных значений. У пациентов АГ2 и АГ3 наблюдалось повышение исходно сниженного уровня этих показателей: в группе АГ2 на 138% ($p < 0,001$) до нормального уровня, у больных АГ3 на 128% ($p < 0,01$) до умеренной гиперпродукции NO, которая, несомненно, в данном случае носит компенсаторный характер и направлена на вазодилатацию. Динамика NO в плазме крови коррелирует с изменением уровня HSP70 в лейкоцитах периферической крови на фоне терапии: у больных АГ1 этот показатель недостоверно снизился на 8% и приблизился к норме, у пациентов с АГ2 и АГ3 уровень HSP70 снизился на 19,6% ($p < 0,05$) и 30,2% ($p < 0,01$) соответственно при сохранении умеренной гиперпродукции этих защитных белков, что является благоприятным прогностическим признаком и, в свою очередь, позволяет положительно оценить результаты лечения. Обращает на себя внимание факт, что чем больше тяжесть АГ, тем более эффективно бенazeприл ограничивал повышение уровня HSP70, маркера клеточного повреждения.

При проведении статической кампиметрии в группе с 1-й степенью повышения АД контрастная чувствительность достоверно отличалась от нормы в области 1° от центра у 39% пациентов, в 5° – у 44% больных, в 10° – у 51% обследованных ($p < 0,05$). Цветовая чувствительность была нарушена в области 1° от центра у 46% пациентов, в 5° и 10° – у 51% и 62% больных соответственно ($p < 0,05$).

В группе АГ2 достоверные нарушения контрастной чувствительности в области 1° наблюдались у 42% пациентов, в 5° – у 49% больных и в 10° у 66% обследованных лиц ($p < 0,05$). У этих пациентов время СМР на все стимулы превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$) (рис. 1). При исследовании цветовой чувствительности было выявлено достоверное увеличение времени сенсомоторной реакции по сравнению с нормой в области 1° от центра у 52% больных, в 5° – у 57% пациентов

и в 10° – 72% больных ($p < 0,05$). При этом время СМР на все стимулы превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженных ишемических изменениях сетчатки по сравнению с группой АГ1.

В группе АГ3 достоверное снижение контрастной чувствительности на 1° от центра наблюдалось у 66% больных, в 5° – у 72% пациентов, в 10° – у 82% обследованных лиц ($p < 0,05$). У этих пациентов время СМР на ахроматические стимулы разной яркости достоверно превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне ($p < 0,05$). Цветовая чувствительность была нарушена в 1° от центра у 70% пациен-

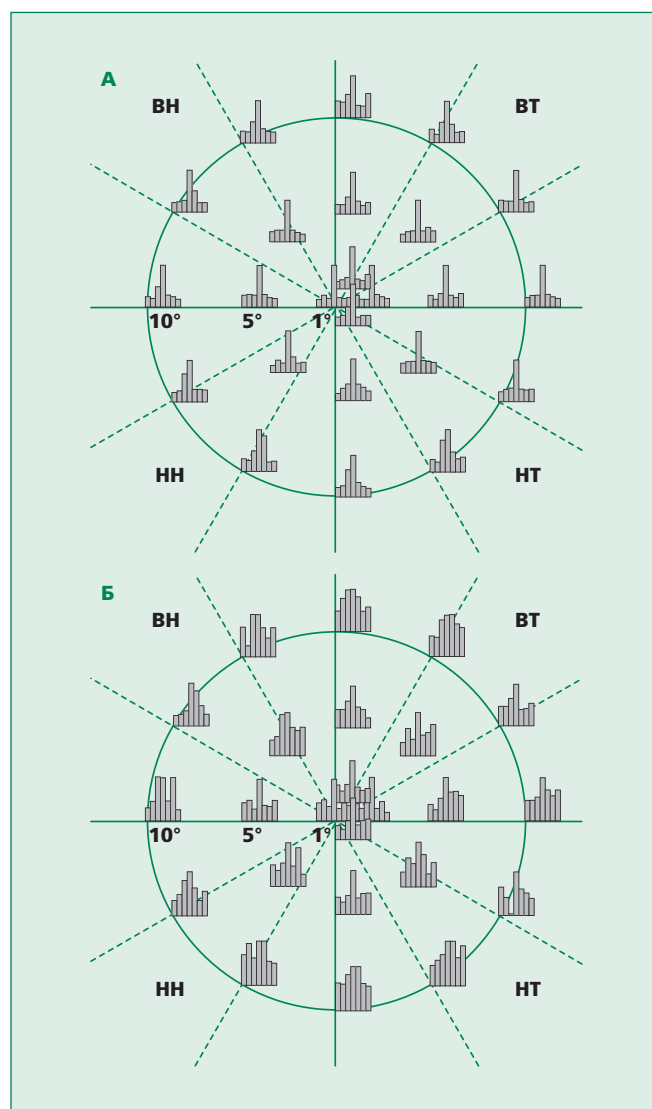


Рис. 1. Схема топографии контрастной чувствительности в области 1°, 5° и 10° в норме (А) и у пациента со 2-й степенью повышения АД (Б). Здесь и на рис. 2, 3 на круговой диаграмме графически представлена область сетчатки, разделенная на 4 квадранта соответственно в 1°, 5°, 10°: ВН – верхненазальный; НН – нижненазальный; ВТ – верхнетемпоральный; НТ – нижнетемпоральный квадранты.

тов, в 5° и 10° – у 76 и 88% больных соответственно ($p < 0,05$). При этом время СМР на все стимулы достоверно превышало нормальные значения в каждой тестируемой зоне и было более выраженным по сравнению с другими клиническими группами.

Таким образом, у больных АГ2 и АГ3 выявляются более существенные изменения контрастной и цветовой чувствительности, что характеризует прогрессирование степени ишемизации сетчатки в процессе повышения АД и тем самым отражает тяжесть течения заболевания.

На фоне лечения бенazeприлом отмечалось улучшение цветовой и контрастной чувствительности в зависимости от локализации стимулов и степени нарушения чувствительности (рис. 2, 3). Так как степень нарушения контрастной и цветовой чувствительности может быть различной в зависимости от топографических особенностей кровоснабжения сетчатки, мы анализировали данные, полученные предъявлением стимулов на разном удалении от центра (1°, 5°, 10°) и в разных квадрантах поля зрения.

В группе АГ1 чувствительность к ахроматическим стимулам улучшилась у 92% ($p < 0,05$) пациентов в области 1° в верхне- и нижненазальных квадрантах; у 88% ($p < 0,05$) – в области 5° в верхне- и нижнетемпоральных квадрантах, в области 10° – в верхненазальном и нижнетемпоральном квадрантах у 81% ($p < 0,05$) пациентов. При этом в верхненазальном квадранте в области 1° время СМР нормализовалось. Чувствительность к голубым стимулам достоверно улучшилась у 89% больных в области 1° в верхненазальном квадранте (время СМР нормализовалось). В области 5° и 10° достоверное улучшение чувствительности к голубым стимулам наблюдалось во всех квадрантах, за исключением верхнетемпорального; при этом время СМР уменьшилось в области 5° у 87% ($p < 0,05$) пациентов в верхненазальном квадранте и у 79 и 72% больных ($p < 0,05$) в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно. В области 10° улучшение цветовой чувствительности наблюдалось у 74% ($p < 0,05$) пациентов в верхненазальном квадранте и у 66 и 56% ($p < 0,05$) больных в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно.

В группе АГ2 чувствительность к ахроматическим стимулам улучшилась в области 5° в верхнетемпоральном и верхненазальном квадрантах у 78 и 67% ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В области 10° улучшение наблюдалось в нижних темпоральном и назальном квадрантах у 66 и 65% ($p < 0,05$) больных соответственно. Чувствительность к голубым стимулам увеличилась на 1° в нижнетемпоральном квадранте у 77% ($p < 0,05$) пациентов, в верхнем и нижнем назальном квадрантах у 73% ($p < 0,05$) больных;

на 5° – у 74 и 68% ($p < 0,05$) обследованных в нижненазальном и нижнетемпоральном квадрантах соответственно.

В группе АГ3 имела место положительная динамика чувствительности к ахроматическим стимулам в области 1° в нижнетемпоральном и нижненазальном квадрантах у 76 и 60% ($p < 0,05$) пациентов соответственно. В области 5° улучшение наблюдалось в верхне- и нижнетемпоральных квадрантах у 60 и 54%

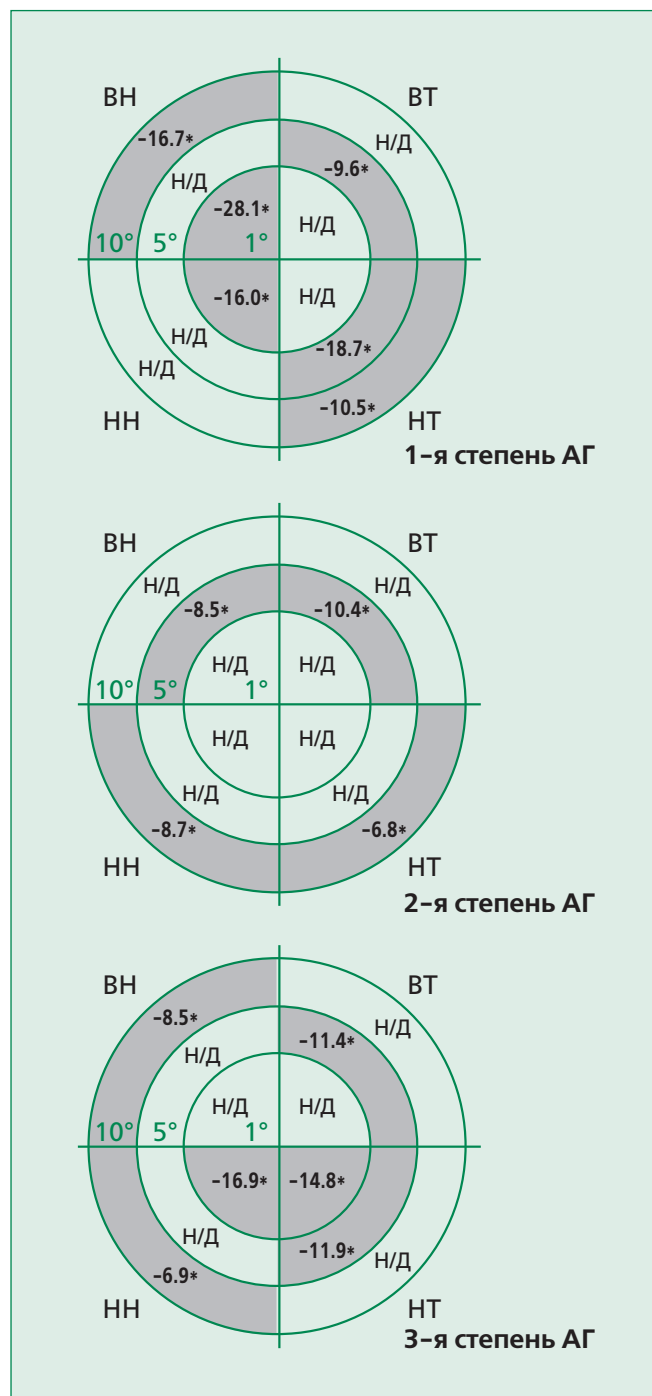


Рис. 2. Динамика времени сенсомоторной реакции (Δ%) у больных АГ на фоне лечения бенazeприлом (контрастная чувствительность). * $p < 0,05$

($p < 0,05$) больных соответственно. В области 10° такая же динамика наблюдалась в верхненазальном квадранте у 54% ($p < 0,05$) пациентов, в нижненазальном – у 46% ($p < 0,05$) больных. Чувствительность к голубым стимулам улучшилась на 1° в верхнетемпоральном квадранте у 72% ($p < 0,05$) пациентов, в нижнетемпоральном квадранте – у 68% ($p < 0,05$) больных, в верхненазальном и нижненазальном квадрантах – у 64% ($p < 0,05$) обследованных лиц. В области 5° чувствительность улучшилась в

верхне-темпоральном квадранте у 62% ($p < 0,05$) пациентов, в нижнетемпоральном и верхненазальном квадрантах – у 60 и 56% ($p < 0,05$) больных соответственно. В области 10° достоверное улучшение чувствительности наблюдалось в нижнетемпоральном квадранте у 56% больных ($p < 0,05$).

Таким образом, с увеличением степени тяжести АГ усугубляются процессы ишемизации, нарушения перфузии сетчатки, что отражается в увеличении времени СМР по данным топографии в контрастной и цветовой чувствительности.

При офтальмоскопии у всех пациентов наблюдалось уменьшение калибра артерий, неравномерность и увеличение калибра, полнокровие вен, их извитость, причем степень этих изменений увеличивалась по мере повышения АД. В группе АГ2 симптом Салюса-Гунна I степени наблюдался у 56% больных и II степени – у 44% пациентов. Соотношение калибра артерий и вен составляло 1:2,5. У пациентов с АГ3 симптом «медной проволоки» наблюдался у 88% обследованных, симптом Салюса-Гунна II степени – у 67% больных, III степени – у 33% пациентов. У 2 пациентов были выявлены очаги ишемии «cotton-wool». Улучшение офтальмоскопической картины на фоне лечения наблюдалось во всех группах. Основным признаком улучшения являлось уменьшение полнокровия и извитости вен. У 2 больных с выявленными до лечения очагами ишемии «cotton-wool» отмечено уменьшение размеров очагов на фоне лечения.

При сравнительном анализе офтальмоскопической картины и данных топографии контрастной и цветовой чувствительности установлено, что степень увеличения времени СМР не всегда соответствует тяжести поражения глазного дна, так как метод контрастной чувствительности позволяет выявить те изменения, которые еще не определяются при офтальмоскопии. Локализация очаговых изменений на глазном дне соответствовала топографии нарушений, наблюдаемых при исследовании контрастной и цветовой чувствительности. Нарушение функции темновых и световых каналов нарастало с увеличением тяжести органических изменений поражений сосудов сетчатки, вызывающих, в свою очередь, ишемизацию различных ее отделов. Таким образом, с увеличением степени тяжести АГ усугубляются процессы ишемизации, нарушения перфузии сетчатки, что отражается в увеличении времени СМР по данным топографии контрастной и цветовой чувствительности.

Нами установлено, что положительная динамика времени СМР отмечается раньше, чем положительные изменения при офтальмоскопии, а возможность ее количественной оценки может являться дополнительным критерием эффективности гипотензивной терапии и степени ее влияния на орган зрения как на

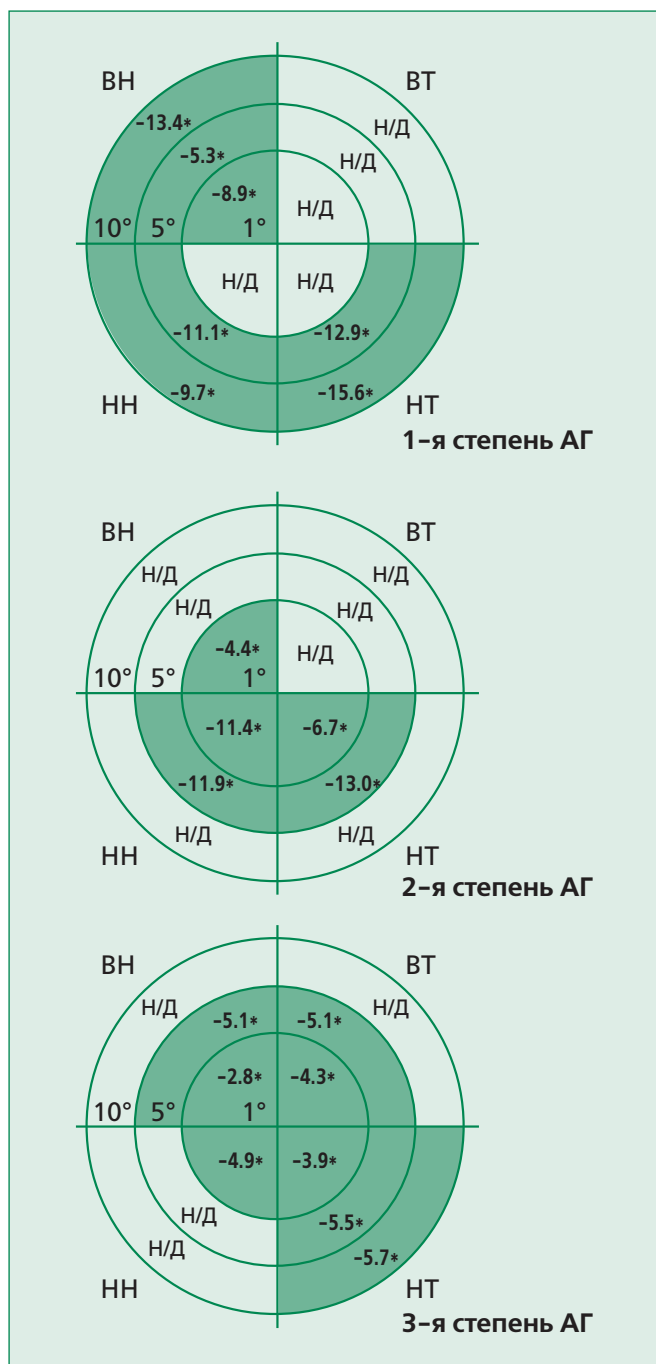


Рис 3. Динамика времени сенсомоторной реакции ($\Delta\%$) у больных АГ на фоне лечения бенazeприлом (цветовая чувствительность – голубые стимулы). * $p < 0,05$

орган-мишень. Полученные результаты позволяют опровергнуть положение о невозможности оценки изменений на глазном дне как у здоровых лиц старше 50 лет, так и у больных неосложненной АГ и свидетельствуют о преждевременности исключения органа зрения из списка органов-мишеней. Необходимо использовать современные методы определения функционального состояния органа зрения.

Выводы

1. Метод контрастной и цветовой чувствительности выявляет более ранние нарушения тканевой перфузии сетчатки, чем офтальмоскопия. Он помогает количественно определить эти нарушения в виде изменения времени СМР, что позволяет оценить эффективность гипотензивной терапии и ее влияние на орган зрения как на орган-мишень. На фоне терапии бенazeприлом укорачивается время СМР, что свидетельствует о положительном его влиянии на состояние ретинального кровотока.

2. На фоне терапии бенazeприлом улучшается

функциональное состояние эндотелия, что проявляется нормализацией эндотелиальной продукции NO. Препарат ограничивает клеточное повреждение, маркером которого является уровень внутриклеточного HSP70. В большей степени цитопротекторный эффект бенazeприла проявляется при более тяжелых степенях АГ.

3. На фоне терапии бенazeприлом происходит коррекция суточного профиля АД за счет увеличения удельного веса физиологического типа "dipper", уменьшения типа "non dipper" и полной коррекции типа "night picker". В процессе титрации доз препарата и его комбинации с гидрохлортиазидом у всех больных достигнуты целевые цифры АД.

4. На фоне терапии уменьшилось количество больных со спастическим типом микроциркуляции, не усугублялась гиперемия у больных с гиперемическим типом, но увеличивался процент пациентов со спастико-гиперемическим типом. У больных с нормоциркуляторным типом достоверной динамики показателей микрокровоотока не выявлено.

Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М. 2004.
2. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
3. Cuspidi C, Massa G, Salerno M et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? Ital Heart J. 2001; 2: 702-706.
4. Шамшинова А.М., Яковлева А.А., Романова Е.В. Клиническая физиология зрения: сборник научных трудов МНИИГБ им. Гельмгольца. М. 2002: 372-380.
5. Lyamina N.P., Dolotovskaya P.V., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Nitric oxide production and intensity of free radical processes in young men with high normal and hypertensive blood pressure. Med. Sci. Monitor. 2003; 9 (7): 304-310.
6. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В., Лямина С.В., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Малышев И.Ю. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в развитии артериальной гипертензии. Кардиология 2002; 11: 73-84.
7. Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schonbein G.W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. J Hypertens 1998; 16: 291-303.
8. Puddu P., Puddu G.M., Zaca F., Muscarelli A. Endothelial dysfunction in hypertension. Acta Cardiol. 2000; 55: 221-232.
9. Wu C.C., Yen M.H. Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. Biomed. Sci. 1997; 4: 249-255.
10. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваск. Тер. и Проф. 2003; 2(4): 26-30.
11. Бувальцев В.И., Байда Л.А., Покидышев Д.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Состояние эндогенной защитной системы «NO-HSP70» у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами. Рос. Кард. Ж. 2002; 6: 36-40.
12. Gabai VL, Meriin AB, Yaglom JA, Volloch VZ, Sherman MY Role of HSP70 in regulation of stress kinase JNK: implications in apoptosis and aging. FEBS Lett 1998; 438: 1-4.