

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ЛАБИЛЬНОЙ И СТАБИЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Евсиков Е.М.¹, Теплова Н.В.^{1*}, Байкова О.А.¹, Ошиноква А.А.²Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета (зав.-проф. В.А.Люсов); городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова², Москва

Резюме

С целью уточнения различий в характере почечных, вазоренальных, сосудистых и эндокринных заболеваний и дисфункций у больных гипертонической болезнью в группах с лабильной (пограничная и I степени тяжести) и стабильной артериальной гипертензией (ЛГ и СГ): 2, 3 степени тяжести и злокачественного течения (по классификации ЕОГ/ЕОК, 2007), у 1846 больных (837 муж. и 1009 жен. от 16 до 72 лет), разделенных на 5 возрастных групп (16-29; 30-39; 40-49; 50-59 и 60-72 года) и внутри этих групп на 2 подгруппы – с ЛГ и СГ, было проведено комплексное клиничко-биохимическое, инструментальное и гормональное исследование на 3-5 сутки после госпитализации и через 3-4 недели лечения в стационаре.

Установлено, что в патогенезе ЛГ и СГ прослеживаются выраженные отличия, заключающиеся в том, что у больных с устойчивым, стабильным течением АГ значительно чаще выявляются вазоренальные формы патологии (часть из них диагностируется только при этой форме гипертензии) с увеличением активности ренина, с более выраженной микроальбуминурией (маркером поражения почечных клубочков), с более частыми признаками уменьшения объема действующей паренхимы почек, нарушения почечного азото- и электролитовыведения, с более высокой частотой наследственной отягощенностью по АГ, как по женской, так и по мужской линии, со значительно более выраженными признаками гипертрофии левого желудочка сердца и ремоделирования артериальных сосудов в нескольких сосудистых бассейнах, с более частыми проявлениями метаболического синдрома – такими как сахарный диабет различной тяжести и избыток массы тела, с более частым развитием гипертензивных кризов, более высоким уровнем плазменной концентрации гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактина у женщин.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, лабильное, стабильное течение, нефрогенные, вазоренальные, эндокринные причины и дисфункции.

В целях более детальной оценки характера течения артериальной гипертензии (АГ) и степени ее чувствительности к гипотензивной терапии, в начале 50-х годов XX века зарубежными и отечественными кардиологами было обосновано и введено в клиническую практику и научные исследования понятие лабильной (транзиторной ЛГ) и стабильной гипертензии (СГ), (В.Ф.Зеленин, Г.Ф.Ланг, А.Л.Мясников, 1945-1951). Этими терминами исследователи обозначали устойчивость гипертензии к проводимой немедикаментозной и лекарственной гипотензивной терапии. Использование данной терминологии облегчает оценку эффективности гипотензивного лечения при достижении целевых значений АД, помогает характеризовать переход заболевания из одной стадии в другую.

Адаптируя понятие лабильности и стабильности течения АГ к структуре современных отечественных, европейских и северо-американских международных и национальных классификаций, можно констатировать, что лабильной АГ в этих классификациях, примерно, соответствуют – пограничная гипертензия (ПГ) и АГ I степени (мягкая), а стабильной – АГ II

степени (умеренная), III (тяжелая) и злокачественная АГ (классификации АГ ВОЗ/МОАГ, 2003; ЕОАГ/ЕОК, 2003; ВОЗ, 2003; ВНОК, 2004; ОНК, 7, 2003; ЕОГ/ЕОК, 2007). Авторы большинства перечисленных классификаций (кроме ВНОК, 2004) не используют в них принцип выделения стадий АГ, не характеризуют возможность перехода заболевания от лабильного к стабильному, а затем – к осложненному течению.

В современных международных классификациях последнего десятилетия эксперты при оценке стадийности АГ, в основном, базируются на данных о выраженности процессов ремоделирования структур ССС и наличии сосудистых осложнений, в меньшей степени ориентируясь на характер течения АГ и ее устойчивость к гипотензивной терапии (Basis facts, WHO, 2000).

Благодаря исследованиям последнего периода, традиционные представления о критериях стадийности первичной АГ и последовательности развивающихся сердечно-сосудистых осложнений, могут измениться. Так, в некоторых пилотных исследованиях, проведенных у молодых мужчин призывного

возраста с первичной АГ (гипертонической болезнью), показатели частоты врожденных аномалий, вазоренальных и бактериальных поражений почек, выраженность и характер микропротеинурии и гиперурикемии, частота выявляемой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) сердца, тип наследственной отягощенности по АГ значительно различались в группах ЛГ и СГ [1, 2]. Авторами высказано предположение об этиологической и патогенетической неоднородности этих форм АГ и возможности их прогрессирования по различным механизмам и сценариям. Других, сходных по направленности, исследований с изучением возможных различий в патогенетических механизмах развития и прогрессирования ЛГ и СГ у больных с первичной АГ в доступной литературе мы не нашли.

В работе нами была поставлена цель — сопоставить данные о характере и частоте почечных, вазоренальных, сосудистых и эндокринных заболеваний и дисфункций у больных с лабильным и стабильным течением гипертензии. Для этого были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить характер и частоту поражений почек и нарушения их функций по результатам инструментальной и лабораторной диагностики в выделенных группах больных.

2. Исследовать частоту эндокринной патологии и характер гормональных нарушений у больных с лабильным и стабильным течением гипертензии.

3. Определить основные изменения параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики в группах больных с различным характером течения АГ.

Материал и методы

Нами было проведено исследование историй болезней 1846 больных, в том числе 837 мужчин и 1009 женщин в возрасте от 16 до 72 лет, поступивших в терапевтические и кардиологические отделения 15 ГКБ г. Москвы за последние 18 лет. Из всей совокупности мы выделили 5 групп больных различного возраста. Дополнительно каждую группу разбили на 2 подгруппы: с лабильной (пограничная АГ и 1 степени тяжести — ЛГ) и стабильной АГ (гипертензия 2 и 3 степени тяжести — СГ). В первую группу включили 138 больных в возрасте от 16 до 29 лет, в среднем — 24,7±0,8 года, в том числе 66 мужчин и 72 женщины. Вторую группу составили из 326 больных, в том числе 182 мужчины и 144 женщины в возрасте от 30 до 39 лет, в среднем — 36,2±0,7 года. Третью группу сформировали из 495 больных в возрасте от 40 до 49 лет, в среднем — 46,1±0,9, в том числе 233 мужчины и 262 женщины. В четвертую группу включили 574 больных в возрасте от 50 до 59 лет, в среднем — 56,3±1,1, в том числе 207 мужчин и 367 женщин; в 5-ю группу — 373 больных в возрасте от 60 до 72 лет,

в среднем — 67,5±1,1, том числе 149 мужчин и 224 женщины. Тяжесть АГ у больных оценивали по классификации ЕОГ/ЕОК, 2007 [3]. В первой группе было 23 больных с пограничной АГ, 44 человека с АГ 1 степени тяжести (ст.) и 71 — с АГ 2 степени тяжести; во второй — с ЛГ — 85; с АГ 1 ст.-142; 2ст. — 49 и 3ст. — 50, в третьей — 62; 103; 175 и 155, в четвертой — 49; 213; 211 и 101, в пятой — 30; 151; 130 и 62 соответственно. Со злокачественной АГ было 89 больных, в том числе во 2-й группе — 35, в 3-й — 10, в 4-й — 24, в 5-й — 20. Длительность заболевания составляла в первой группе от 2 до 18 лет, в среднем — 5,3±0,4 года, во 2-й, при ЛГ, от 0 до 21 года, в среднем — 5,6±0,6, при СГ — от 0 до 18, в среднем — 9,9±0,8; в 3-й — при ЛГ — от 0,5 до 23 лет, в среднем — 9,0±2,3, при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем 13,9±1,1; в 4-й — при ЛГ — от 1 до 32 лет, в среднем — 10,4±0,9; при СГ — от 1 до 30 лет, в среднем — 13,2±1,6; в 5-й группе — при ЛАГ — от 1 до 30 лет, в среднем — 12,1±1,3, при СГ — от 3 до 30 лет, в среднем — 16,6±1,3 года.

Критерии исключения: не включали в исследование больных с ранее диагностированными вазоренальными, почечными и эндокринными причинами хронической АГ, с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и азотемией, с креатинином плазмы более 170 мкмоль/л, с анемией и уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, с циррозом печени, с декомпенсированной сердечной недостаточностью выше II степени по NYHA, со злокачественными новообразованиями, с дыхательной недостаточностью тяжелее I степени, с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

В первой группе больных нормализовать АД без гипотензивных препаратов, только с помощью седативной и диетотерапии, удалось у 32 больных. Монотерапию получали 97 больных, лечение двумя гипотензивными препаратами — 9 человек. Диуретики включали в комплексную гипотензивную терапию у 16 больных. Во 2-й группе эти показатели составляли 121; 47 и 56 соответственно, а терапию тремя и более препаратами получали 102 больных, лечение диуретиками — 86 больных. В 3-й группе эти показатели составили: 66, 99, 99, 231 и 132; в 4-й — 86, 124, 153, 211 и 162; в 5-й — 23, 105, 93, 152 и 112, соответственно. Основными группами используемых препаратов были: ингибиторы АПФ (эналаприл, престариум, лизиноприл, рениприл), антагонисты кальция (коринфар, кордафлекс, амлодипин, стамло), бета-адреноблокаторы (анаприлин, метопролол, бисопролол, конкор), препараты центрального антиадренергического действия (гемитон, метилдопа, эстулик, моксонидин, физиотенз).

Всем больным проводили клинико-биохимическую и инструментальную диагностику симптоматических АГ по двухэтапной схеме, разработанной в ВКНЦ АМН СССР (Г.Г.Арабидзе, 1978).

Таблица 1
Степень превышения уровней и частоты показателей
в группах различного возраста у больных СГ по
сравнению с больными ЛГ

Признак	Суммарная степень различия в пяти группах	Достоверность различия (p)
Креатинин плазмы выше 115 мкмоль/л, частота	211%	<0,05
Гипертрофия ЛЖ сердца (ЭхоКГ), частота	154,8%	<0,01
Альбумин в моче, концентрация	144,3%	<0,01
Активность ренина в плазме, уровень	127,7%	<0,05
Расширение сердца влево (рентгенография), частота	124,7%	<0,01
Наследственная отягощенность по АГ (отец, мать), частота	81,4%	<0,05
Соотношение АМФ/ГМФ в моче, концентрация	81,2%	<0,05
ЛГ плазмы, женщины, концентрация	79,1%	<0,01
Кризовое течение АГ, частота	71,8%	<0,01
Изменение реполяризации миокарда (ЭКГ), частота	70,2%	<0,05
Гипертрофия и перегрузка ЛЖ (ЭКГ), частота	68,2%	<0,01
Глюкоза плазмы выше 6,7 ммоль/л, частота	66,1%	<0,01
ЭКГ-признаки ишемии миокарда, частота	65,9%	<0,05
ФСГ плазмы, женщины, концентрация	64,8%	<0,01
Сужение артерий глазного дна и неизменные вены, частота	59,2%	<0,05
Общее периферическое сопротивление кровотоку (РКГ), уровень	54,5%	<0,01
ПРЛ в плазме, женщины, концентрация	48,3%	<0,05
Мочевина плазмы выше 8,5 ммоль/л, концентрация	45,5%	<0,01
СД средней тяжести и тяжелый, частота	42,4%	<0,01
ПТГ в плазме, уровень	41,3%	<0,05
Высокорениновые формы, частота	38,3%	<0,05
Диффузное снижение, накопления РФП в почках, частота	34,1%	<0,05
Нефропатия беременных, частота	33,6%	<0,05
Креатинин плазмы, концентрация	31,2%	<0,01
Неравномерный калибр артерий глазного дна, частота	30,3%	<0,05
Хронические воспалительные поражения кожи, частота	30%	<0,05
Неравномерность распределения РФП (сцинтиграфия почек), частота	26,5%	<0,03
Уменьшение действующей паренхимы почек (почки), (сцинтиграфия), частота	26,7%	<0,03
Сахарный диабет легкого течения, частота	26%	<0,03
Атеросклероз аорты (рентген), частота	21%	<0,03
Индекс массы тела, величина	7,1%	<0,03
Добавочные почечные артерии (ангиография), частота	7%	<0,03
Фибромаскулярная дисплазия почечных артерий (ангиография), частота	4%	<0,03
Стеноз почечных артерий (ангио.), частота	3%	<0,03

Анализировали наличие таких факторов риска АГ, как метаболический синдром, ожирение, врожденные и приобретенные заболевания почек, патология эндокринных органов. Наличие и выраженность ожирения оценивали по индексу массы тела (ИМТ). Использовали классификацию ожирения ВОЗ (1995 г.). Ожирением считали значения ИМТ выше 25 кг/м².

Показатели частоты ожирения у больных ЛГ были самыми низкими во 2-й группе – 53,1% и самыми высокими – в 5-й – 72,2%. Индекс массы тела увеличивался по мере повышения средних значений возраста больных в группах. Он был самым низким в 1-й группе – в среднем, 27,4±0,9 кг/м² и выше на 8,1; 8,1; 14,1 и 18,9% в группах 2-5 соответственно. При СГ средние значения ИМТ были минимальными в 1-й группе, самых молодых больных и выше – на 9,4; 17,9; 13,3 и 20% – в группах 2-5.

Уровень АД определяли звуковым методом с помощью ртутного сфигмоманометра, в положении больного лежа или сидя, повторяли измерение после интервала в 2-5 мин. Кратность измерения составляла не менее 3-5 раз за сутки, а в протоколе исследования учитывали все полученные значения АД. Параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики исследовали методом эхокардиографии, которую выполняли на аппарате “Acuson – 128XP” фирмы “Acuson Corporation” (USA) в двухмерном и М-модальном режимах. Систолическую функцию левого желудочка оценивали в В-режиме по методу Simpson (1991). Вычисляли такие показатели насосной функции, как ударный объем левого желудочка (УО) в мл, который относили на квадратный метр поверхности тела – показатель сердечного индекса (СИ) в мл/м². Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка в см, толщину задней стенки (ЗС) ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) по методике, приведенной в “Руководстве по кардиологическим расчетам Системы Компьютерной Сонографии Акусон 128XP” (1996).

Определяли базальную концентрацию в плазме крови гормонов и биологически активных веществ продуцируемых: поджелудочной железой - инсулина, С-пептида, гастрин; щитовидной железой – тироксина, трийодтиронина, тироксинсвязывающего глобулина, кальцитонина, парашитовидными железами – паратгормона, надпочечниками – кортизола, альдостерона; гипофизом – АКТГ, тиреотропина, соматотропина, ЛГ, ФСГ, пролактина; у женщин определяли также уровень половых гормонов и гонадотропинов в различные фазы цикла (лютеиновую и фолликулиновую): эстрадиола, тестостерона, прогестерона; в суточной моче исследовали концентрацию ЛГ, ФСГ и циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ радиоиммунологическим методом.

Комплексное исследование функции и структуры органов мочевыводящей системы (МВС) включало исследование мочи и мочевого осадка, анализы по Нечипоренко, Зимницкому, оценку скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, микроальбуминурии в моче, определение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови, инструментальную диагностику: ультразвуковое исследование почек и органов МВС, цветную доплерографию сосудов почек, динамическую скинтиграфию почек (ДСП), статическую скинтиграфию почек, экскреторную урографию, а по показаниям — рентгеноконтрастную ангиографию сосудов почек.

Обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ “Excel” и “Statgraphics”, версия 2.6. Для непрерывных переменных использовали “t-критерий” Стьюдента, для частотных параметров — критерий хи-квадрат или точный тест Фишера. Сравнение величин с негауссовским распределением проводили с помощью “U-критерия” Манна-Уитни. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$. Методом рангов оценивали достоверность отличий по показателям в 5-ти парах выделенных групп. При этом достоверными считали однонаправленное различие показателей во всех 5-ти возрастных группах больных: больше, чем на 30% — $p < 0,01$, меньше чем на 30% — $p < 0,03$, при однонаправленном отличии показателей только в 4-х группах, но больше, чем на 30% — $p < 0,05$.

Результаты

Группы больных ЛГ отличали достоверно более высокие показатели таких заболеваний почек, как пиелонефрит, гидронефроз почек (табл. 1, 2). Напротив, при СГ доминировали вазоренальные формы, в том числе фибро-маскулярная дисплазия (ФМД), стенозы почечных артерий, аномалии развития артерий и добавочные почечные артерии. Семь разновидностей вазоренальной патологии отмечались только у больных СГ.

У больных в группах СГ мы выявили более разнообразные и многочисленные формы патологии почечных артерий, чем при ЛГ: добавочные артерии — с частотой от 0 до 8,5%, стеноз добавочной артерии — от 0 до 1,5%, извитость добавочной артерии — от 0 до 1,5%, стеноз одной почечной артерии — от 0 до 2,4%, фибромаскулярная дисплазия — от 0 до 6,4%, стеноз двух почечных артерий — от 0 до 1,2%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,2%, аорто-мезентериальный “пинцет” — от 0 до 1,5%, ангиосклероз полюса одной почки — от 0 до 3,1%, замедление венозного оттока от почки — от 0 до 1,5%, дефект кровотока в корковом слое одной из почек — от 0 до 1,5%, компрессия почечной арте-

рии — от 0 до 1,3%. Признаки такой патологии наиболее часто выявлялись в 1-3 группах больных (в 8,5-14,9% исследований), реже всего — у больных 4 группы (в 4,0%). Патология почечных артерий и абдоминальной аорты была выявлена у 8,1% (в 26 из 322 исследований) больных СГ, то есть в 4 раза чаще, чем в группах больных ЛГ (различие достоверное — $p < 0,01$).

Изменения почечных артерий отмечались в группах больных ЛГ с различной частотой, в том числе добавочных почечных артерий: с частотой от 0 до 2,9%, стеноз добавочной почечной артерии — от 0 до 1,4%, стеноз основной почечной артерии — от 0 до 1,4%, вазоуретральный конфликт — от 0 до 1,4%. Наиболее часто признаки патологии почечных сосудов диагностировались в первых двух группах и совсем не выявлялись в более старших — 4 и 5. Признаки патологии почечных сосудов у больных с ЛГ были выявлены методами рентгеноконтрастной ангиографии и доплерографии в 2% (6 случаев из 299 исследований).

Больных ЛГ и СГ отличали существенные различия в экскреции микропротеинов. У больных ЛГ превалировала канальцевая протеинурия, оцениваемая по уровню бета-2-микроглобулина, а у больных СГ — микроальбуминурия — маркер клубочковой протеинурии. Суммарное отличие по средним значениям экскреции бета-2-микроглобулина в 5 группах больных ЛГ от групп больных СГ составило 145% ($p < 0,01$), различия в группах — от 27 до 44,2%. Степень различия показателя практически не менялась с возрастом. Средний уровень потери альбумина с мочой был выше в группах больных СГ на 144%, различие четко уменьшалось с возрастом, составляя от 80,2 (в 1-й) до 2,2% (в 5-й) — самой старшей возрастной группе ($p < 0,01$).

Все показатели, отражающие нарушения почечного азотовыведения, были достоверно выше в группах больных СГ, в том числе частота случаев патологического увеличения концентрации креатинина в плазме крови — на 211% ($p < 0,05$), уровень мочевины — на 45,5% ($p < 0,01$) и креатинина в плазме — на 31,2% ($p < 0,01$), а средний уровень канальцевой реабсорбции воды — ниже на 1,5% ($p < 0,03$). Уровни мочевой экскреции таких электролитов, как хлор, натрий и калий, напротив, были достоверно ниже у больных СГ — на 120, 50 и 37% ($p < 0,01$; $p < 0,05$ и $p < 0,05$) соответственно.

Частота признаков метаболического синдрома была достоверно выше у больных СГ, в том числе частота гипергликемии — на 66% ($p < 0,01$); сахарного диабета средне- и тяжелого течения — на 42% ($p < 0,01$); легкого СД — на 26% ($p < 0,05$), величина индекса массы тела (ИМТ) — на 7,1% ($p < 0,03$).

У больных ЛГ в нашем исследовании значимо чаще выявлялись признаки диэнцефального син-

Таблица 2
Степень превышения уровней и частоты показателей в группах различного возраста у больных ЛГ по сравнению с больными СГ

Признак	Степень различия в пяти группах	Достоверность различия (p)
Бета-2-микроглобулин в моче, уровень	144,7%	<0,01
Экскреция хлора с мочой, уровень	120,4%	<0,01
Без изменений сосудов глазного дна, частота	96,1%	<0,01
Прогестерон плазмы, женщины, лютеиновая фаза, уровень	93,2%	<0,05
Асимметрия фаз экскреции почек (ренограмма), частота	84,3%	<0,05
Пролапс митрального клапана (Эхо-КГ), частота	73%	<0,05
Ударный индекс ЛЖ (РКГ), уровень	58%	<0,01
Экскреция натрия с мочой, уровень	54,8%	<0,05
Пиелонефрит (УЗИ), частота	52,5%	<0,01
Психические нарушения (всего), частота	46,4%	<0,05
Уменьшение размеров почки (сцинтигр. почек), частота	46%	<0,05
Гастрин в плазме, уровень	41,8%	<0,05
Гидронефроз почки (УЗИ), частота	40%	<0,05
Экскреция калия с мочой, уровень	37,1%	<0,05
Кальцитонин плазмы/фосфор мочи, уровень	36,3%	<0,01
Психастения, частота	34,3%	<0,05
Инсулин в плазме, уровень	34,1%	<0,05
Уплотнение аорты (эхокардиография), частота	30,3%	<0,05
Альдостерон плазмы, уровень	27,8%	<0,03
Остеохондроз шейного, грудного, поясничного, частота	25,2%<0,03	<0,03
Диэнцеф.с-м, частота	12,5%<0,03	<0,03
Гипертиреоз, частота	10,1%<0,03	<0,03
Застой в малом круге кровообращения (рентген.), частота	9,5%	<0,03
Канальцевая реабсорбция воды, уровень	1,5%	<0,03

дрома (пубертатно-юношеского диспитуитаризма) – на 12,5% (p<0,03). Данный синдром (дисфункция), у всех больных протекал с такими признаками синдрома Кушинга, как верхний тип ожирения, гиперкортицизмом (7 из 11), у части из них с адипозо-генитальной дистрофией (3 случая из 11) и вегетативно-сосудистым синдромом – у всех больных. Клинические и гормональные признаки гипертиреоза на 10% (p<0,03) чаще выявлялись также у больных ЛГ.

Основными различиями в уровнях гормонов между группами больных СГ и ЛГ были: уровень активности ренина в плазме – на 128% выше (p<0,05) и частота высокорениновых форм – на 38% (p<0,05), соотношение экскреции с мочой АМФ/ГМФ –

на 81% (p<0,03), концентрации гонадотропинов – ЛГ на 72% (p<0,01), ФСГ – на 65% (p<0,01), ПРЛ – на 48% (p<0,05), паратиреоидного гормона – на 41% (p<0,05). Напротив, уровень концентрации в плазме крови таких гормонов, как прогестерон, у женщин с лабильной АГ был в лютеиновую фазу цикла на 93% (p<0,03) выше, уровень гастрина – на 42% (p<0,05), инсулина – на 34% (p<0,05), альдостерона – на 28% (p<0,01).

Выраженность изменений сердечно-сосудистой системы и гемодинамики отличалась в группах однонаправлено: частота ЭхоКГ признаков гипертрофии ЛЖ была на 155% (p<0,01) выше, расширение сердца влево по данным рентгенографии – на 125% (p<0,01), частота гипертрофии и перегрузки ЛЖ, по данным ЭКГ, – на 68% (p<0,01), ЭКГ-признаков ишемии миокарда – на 66% (p<0,05), общее периферическое сосудистое сопротивление, по данным радиокордиографии (РКГ), – на 54% (p<0,01), рентенологические признаки атеросклероза аорты – на 21% (p<0,03), частота сужений артерий глазного дна – на 59% (p<0,03) и неравномерность их калибра – на 30% (p<0,05). Напротив, в группах больных ЛГ на 93% (p<0,03) была выше частота случаев без изменений сосудов глазного дна, на 73% (p<0,03) выше – частота диагностики пролапса МК, на 58% (p<0,01) выше – показатель ударного индекса ЛЖ.

Для больных ЛГ была характерна достоверно более высокая частота таких изменений психики, как астено-невротический синдром, психоастения, истерия, фобические неврозы, ипохондрический синдром с вегето-сосудистыми пароксизмами – на 46% (p<0,03), достоверно более высокая частота болевого корешкового синдрома, связанного с остеохондрозом шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, – на 25% (p<0,03).

Обсуждение

Проведенное нами исследование позволило установить, что этиопатогенетические механизмы развития АГ у больных ЛГ и СГ имеют ряд существенных различий. Самые значимые из них касались типа диагностированных почечных и вазоренальных поражений. Так для больных ЛГ были более характерны патологические процессы в почках с признаками поражения канальцевого аппарата почек, с канальцевой протеинурией, маркером которой является бета-2-микроглобулинурия [13], и инструментальные признаки такой патологии почек, как хронический пиелонефрит, гидронефроз, с превалированием вариантов одностороннего поражения почки.

Для больных СГ были более характерны патологические процессы, приводящие к нарушению азотовыделительной функции почек, с уменьшением действующей паренхимы почек и микроальбуминурией, являющейся маркером клубочковой протеинурии,

с повышением активности ренина в плазме крови, в том числе в венозной крови, оттекающей от почек. По данным инструментальной диагностики, у больных СГ чаще, чем при ЛГ, диагностировались врожденные и приобретенные формы вазоренальных поражений, при этом целая группа последних выявлялась только у больных со стабильной АГ.

Наши данные свидетельствуют о том, что патологические процессы в почках у больных СГ сопровождаются снижением их способности к азото- и электролитовыведению и имеют непосредственное отношение к механизмам формирования устойчивой, стабильной АГ, коррекция которой осуществима только при проведении постоянной гипотензивной терапии. В то же время, патология почек у больных ЛГ, чаще сопровождающаяся признаками поражения другой структуры почек — канальцев и органов МВС, была связана с неустойчивым повышением АД и хорошей чувствительностью к гипотензивной терапии.

Больных СГ также отличали от больных с ЛГ более выраженные признаки ремоделирования структур сердечно-сосудистой системы (ССС): значительно большая частота и выраженность гипертрофии ЛЖ, расширения границ сердца влево, сужения и неравномерности калибра артерий глазного дна, более высокий уровень ОПСС кровотоку, большая частота деформации и поражений грудного отдела аорты.

Из этих данных следует, что стабильное, устойчивое повышение АД у больных АГ тесно связано с процессами ремоделирования артерий и ЛЖ. Также можно предполагать, что нефрогенные причины СГ, среди которых значительно чаще выявляются вазоренальные формы с выраженной активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек, более существенно связаны с процессами ремоделирования структур артериальной ССС, чем преобладающие у больных ЛГ хронические инфекции почек, протекающие без выраженной активации РАС и значительных нарушений азото- и электролитовыделительной функции почек. То есть, характер ренальной и сосудистой патологии у исследованных нами больных в значительной мере определял тяжесть и устойчивость АГ и выраженность ремоделирования структур сердца и артериальных сосудов.

Различия в сравниваемых группах касались и частоты выявления таких проявлений метаболического синдрома, как сахарный диабет и избыточная масса тела, которые существенно чаще выявлялись у больных СГ.

Можно предположить, что гипергликемия и сахарный диабет, являющиеся значимыми патогенетическими факторами в развитии стабильных и тяжелых форм АГ и также играют значительную роль в перестройке структуры ССС при СГ. По литературным данным, участие углеводных и липидных нарушений у больных с СД и ожирением в процессах ремо-

делирования ССС, является фактором, независимым от уровня АГ. При СД в процессах ремоделирования структур ССС большую значимость имеют как липидоз и атероматоз аорты и крупных сосудов, так и структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла [4, 5].

Менее вероятной нам представляется другая направленность этой связи, при которой одни формы почечных поражений и дисфункций (в том числе вазоренальные, выявленные нами у больных СГ), могли бы осложняться гипергликемией и СД, а другие, которые чаще диагностировались в группах больных ЛГ (пиелонефрит, гидронефроз почек), напротив, не сопровождались развитием метаболических нарушений.

По данным нашего исследования, инструментальные признаки атеросклероза аорты и атеросклеротического стеноза почечных артерий у больных СГ с нарушениями углеводного и жирового обмена также выявлялись чаще, чем у больных ЛГ.

Частота кризового течения АГ в нашем исследовании была достоверно выше у больных СГ, что, в первую очередь, можно связать с более выраженными признаками ремоделирования структур ССС у больных в этих группах. По литературным данным, выраженные изменения в сосудах сопротивления при АГ связаны с более высокой их реактивностью к катехоламинам, к другим гормонам с прессорной активностью, к ионам натрия и хлора [6], в то же время высокая сосудистая реактивность является одной из самых значимых гемодинамических составляющих при ГК симпатико-адреналового типа. Для быстрого купирования ГК и достижения нормотензии современные руководства рекомендуют, как наиболее эффективные, — адреноблокаторы и препараты с вазодилатирующей активностью [7].

В пользу предположения о значимости в развитии ГК высокой реактивности сосудов и содержащихся в них рецепторов симпатико-адреналовой системы, свидетельствуют и наши данные о значительном преобладании у больных СГ вариантов центральной гемодинамики с высоким уровнем ОПСС, и данные биохимической диагностики об изменении у них соотношения циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ в моче, поскольку соотношение и уровень этих биологически активных веществ могут быть тесно связаны с типом реагирования на катехоламины адреналовых рецепторов сосудов сопротивления [8].

Значительные различия в концентрации в плазме крови больных СГ и ЛГ гонадотропинов ЛГ, ФСГ и ПРЛ, с высоким уровнем которых в значительной степени связывают высокую частоту ГК у женщин в период менопаузы [9], также могут свидетельствовать о существенной значимости этого гормонального механизма в развитии кризов у исследованных нами больных АГ женщин.

Помимо этого, более частое нарушение азотовыделительной функции почек, отмеченное нами в группах больных СГ, может быть существенным патогенетическим фактором развития такого типа ГК, как водно-солевые [10].

Выявленная в исследовании высокая частота случаев наследственной отягощенности по АГ у больных СГ может иметь в своей основе аномалии развития почечных структур и сосудов. Такими заболеваниями, по нашим данным, были – ФМД почечных артерий, добавочные почечные артерии, “мезентериальный пинцет”, частота которых была значительно выше при такой гипертензии.

С наследственной отягощенностью у больных СГ была связана и более высокая частота хронических воспалительных поражений кожи, в том числе псориаза, экземы, вульгарной пузырчатки, которые имеют в своей основе полигенные механизмы наследственной предрасположенности [11]. Возможно, что выявленная закономерность, может иметь диагностическое значение и основание для детального изучения возможных вазоренальных причин у тех больных с невыясненными причинами первичной АГ, у которых имеются сопутствующие хронические заболевания кожи.

Психические нарушения (фобии, неврозы), а также психастения, в нашем исследовании значительно чаще встречались у больных ЛГ. Эти данные согласуются с классическими исследованиями и представлениями Г.Ф.Ланга, А.Л.Мясникова (1945-1951) о психогенном происхождении гипертонической болезни как следствии хронического невроза, многократного стресса, приводящего, в отсутствие нефрогенных повреждений и дисфункций, только к транзиторному повышению АД.

Эндокринные заболевания и нарушения, в том числе гипертиреоз, по нашим данным, в несколько раз чаще диагностировались при ЛГ, что, видимо, может свидетельствовать о выраженной связи между пиковыми выбросами в кровотоке тиреоидных гормонов и транзиторным повышением АД. По данным немногочисленных кардиологических исследований, АГ при гипертиреозе диагностируется у 52-65% больных, протекает, в основном, с повышением систолического АД, характеризуется транзиторным течением, гиперкинетическим типом гемодинамики, высоким сердечным выбросом и тахикардией [12].

У больных ЛГ в нашем исследовании значимо чаще выявлялись признаки пубертатно-юношеского диспитуитаризма. Данный синдром (дисфункция), включающий в себя эндокринную (плюригландулярную) дисфункцию, в том числе синдром Кушинга, с адипозо-генитальной дистрофией и вегетативно-сосудистый синдром, характеризуется высокой сосудистой реактивностью, спастичностью мозговых, коронарных, периферических артерий, неустойчиво-

стью АД, вегето-сосудистыми пароксизмами, при которых часто наблюдаются психо-эмоциональные нарушения [14].

Значение в патогенезе ЛГ ряда гормональных изменений у исследованных нами больных не представляется нам достаточно ясным – так, уровни гормонов – прогестерона в лютеиновую фазу у циклирующих женщин с АГ, плазменные концентрации гастрин и инсулина, – были достоверно выше, чем при СГ.

В исследовании нами также было установлено, что лабильная АГ достоверно чаще сочеталась с проявлениями остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника. В литературе, посвященной изучению этого вопроса, к настоящему времени имеется доказательная статистика, подтверждающая связь такой костной и неврологической патологии с развитием АГ [авт.]. Механизмы повышения АД при этом изучены пока недостаточно. Из наиболее вероятных механизмов повышения АД называются спастическое сужение позвоночных артерий, с развитием кратковременной ишемии мозга. Выраженный корешковый болевой синдром при этой патологии, может быть причиной транзиторного повышения АД при стрессиндуцированном повышении освобождения катехоламинов из их депо, в том числе надпочечникового, что было отмечено уже в работах Анохина П.К. и сотрудников (1962) при моделировании эмоционального и болевого стресса у животных (Судакова К.В, 1972).

Нетяжелое, транзиторное повышение АД у больных с начальными формами застойной сердечной недостаточности, преимущественно обусловленной митральными пороками сердца, было описано в монографии М.С.Кушаковского (1977). Эта гипертензия редуцировалась полностью при лечении диуретиками и сердечными гликозидами, даже без гипотензивной терапии. Автор связал патогенез этой формы АГ с увеличением объема циркулирующей крови и предложил называть ее объем (натрий)-зависимой. Возможно, что с этим механизмом связана более высокая частота такой клапанной патологии, как пролапс МК, число случаев выявления малосимптомных форм застоя в малом круге кровообращения и более высокий уровень концентрации альдостерона в плазме у исследованных нами больных ЛГ.

Таким образом, в патогенезе ЛГ и СГ прослеживаются выраженные отличия, заключающиеся в том, что у больных с устойчивым, стабильным течением АГ значительно чаще выявляются вазоренальные формы патологии (часть из них диагностируется только при этой форме гипертензии), с увеличением активности ренина, с более выраженной микроальбуминурией (маркером поражения почечных клубочков), с более частыми признаками уменьшения объема действующей паренхимы почек, нарушения почечного азото- и электролитовыведения, с более

высокой частотой наследственной отягощенности по АГ как по женской, так и по мужской линии, со значительно более выраженными признаками гипертрофии левого желудочка сердца и ремоделирования артериальных сосудов в нескольких сосудистых бассейнах, с более частыми проявлениями метаболического синдрома — такими, как сахарный диабет различной тяжести и избыток массы тела, с более частым развитием гипертензивных кризов, более высоким уровнем плазменной концентрации гонадотропинов ЛГ, ФСГ и пролактина у женщин. Течение АГ у больных ЛГ более тесно связано с такими нефрогенными поражениями, как хронический пиелонефрит и гидронефроз, с высоким уровнем бета-2-микроглобулинурии, маркера канальцевого

поражения почек, чаще при сохранной азотовыделительной функции почек. Этот тип гипертензии характеризуется сочетанием с такими эндокринными заболеваниями и дисфункциями, как гипертиреоз, гиперинсулинемия, высокий уровень прогестерона в плазме у женщин в лютеиновую фазу цикла, с более высокими показателями соотношения концентрации кальцитонина в плазме / экскреции фосфора с мочой, с более высокой частотой диэнцефальных дисфункций, психических нарушений и депрессий, с наличием остеоартроза шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, при меньшей выраженности признаков гипертрофии ЛЖ и ремоделирования артериальных сосудов различных сосудистых бассейнов.

Литература

1. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. Роль почечных факторов в развитии артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста /Материалы Российского национального конгресса кардиологов “Перспективы российской кардиологии”. — М. — 2005. — с.211-212.
2. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Машукова Ю.М. и др. Основные факторы патогенеза артериальной гипертензии у больных с наследственной отягощенностью // Российский кардиологический журнал. 2006, №5, с.57-61.
3. ЕОГ/ЕОК, 2007. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. — 2008, №1-2, приложение.- Стр.4-5.
4. Шулуток Б.И., Макаренко С.В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет//Артериальная гипертензия.-2000.- №2, т.6.- С.77-82;
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes. UKPDS 38// Brit. Med.J.-1998.V.317.-P.705-713.
6. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии). В кн.Руководство по артериальной гипертензии/Под.ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой.-М.: Медиа Медика.-2005.- С.41-60.
7. The Seventh Report of Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure// Hypertension-2003.- V.42.-P.1206-1252.
8. Северина И.С.Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота// Биохимия.-1998.-Т.63,№7.- С.939-947.
9. Сметник В.П. Состояние нейроэндокринной системы при физиологическом течении климактерического периода и патологическом течении климактерия. В кн. Климактерический синдром/ Под ред. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др.- М.-1988.- С.30-64.
10. Терещенко С.Н. Гипертонические кризы. Диагностика и лечение. В кн. Руководство по артериальной гипертензии/ Под.ред.Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой.-М.: Медиа Медика.-2005.- С.677-689.
11. Дерматология /Под ред.Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др.-М.Практика.Пер.с англ.- 1999.- С.76-96.
12. Жилкова Н.Н., Татаркина Н.Д., Глушкова Ю.А. Посттиреотоксическая артериальная гипертензия // Проблемы эндокринологии. -1988.-№6.- С.21-23.
13. Тарасов А.В., Соколова Р.И., Арабидзе Г.Г. и др. Экскреция индивидуальных белков с мочой в сопоставлении с данными морфологического исследования биоптатов почек у больных артериальной гипертензией // Тер.архив.-1989.- т.61,№4.-С.119-124.
14. Марова Е.И. Болезнь Иценко-Кушинга. В кн. Болезни эндокринной системы/ Под ред.Дедова И.И. М., Медицина. 2000.-С.68-79.

Abstract

The aim of the study was to clarify the differences in renal, vaso-renal, vascular, and endocrine disorders and dysfunctions between labile (borderline and Stage I) and stable arterial hypertension (Stage I-II, and malignant hypertension; ESH/ESC classification, 2007). The study included 1846 patients (837 men, 1009 women; age 16-72 years), divided into 5 age groups: 16-29, 30-39, 40-49, 50-59, and 60-72 years. Each age group was additionally divided into subgroups with labile and stable arterial hypertension (LAH, SAH). A complex clinical, biochemical, hormonal, and instrumental examination was performed 3-5 days after hospital admission and 3-4 weeks after the start of in-hospital treatment.

It was shown that pathogenetic differences between LAH and SAH manifested in higher prevalence of vaso-renal pathology in SAH patients, with some forms of vaso-renal disease observed in SAH only. SAH patients were characterised by increased renin activity and microalbuminuria (a marker of renal glomerular pathology), reduced volume of functioning renal parenchyma, and disturbed renal nitrogen and electrolyte excretion. In addition, SAH patients had higher prevalence of AH in family anamnesis, as well as more pronounced left ventricular hypertrophy and arterial remodelling. Metabolic syndrome manifestations, such as diabetes mellitus and overweight, were also more prevalent in SAH individuals. Hypertensive crises developed more often in SAH patients. Finally, in women with SAH, higher plasma levels of gonadotropins LH, FSH, and prolactin were registered.

Key words: *Primary arterial hypertension, labile and stable clinical course, renal, vaso-renal, and endocrine causes and dysfunctions.*

Поступила 28/12 — 2010

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: kitty_class@mail.ru

[Евсиков Е.М. — д.м.н., профессор кафедры, зам. главного врача по поликлинической части, Теплова Н.В. (*контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Байкова О.А. — д.м.н., профессор, зав. терапевтическим отделением, Ошнокова А.А. — врач].