

Роль системных метаболических нарушений в патогенезе гипертонической болезни и ее исходов

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, И.М. Горбась,
И.Э. Малиновская, В.В. Братусь

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, метаболизм, системное воспаление, ренин-ангиотензиновая система

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу важнейших факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) и по патогенетической значимости приравнивается к гиперхолестеринемии и курению. Установлено, что распространенность ИБС, тяжесть ее клинического течения, частота развития основных конечных точек (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН) и кардиальной смерти) у лиц с ГБ увеличены в 2–3 раза.

До недавнего времени оставалось бесспорным положение, что в основе повреждающего действия ГБ лежит артериальная гипертензия (АГ). Наличие связи между артериальным давлением (АД) и риском развития атеросклероза подтверждается тем, что атеросклеротическое поражение характерно только для сосудов с давлением крови, превышающим 100 мм рт. ст., хотя остальные механизмы атерогенеза (липидные нарушения, гуморальные и гормональные факторы) действуют в равной степени на все другие отделы сосудистого русла. В соответствии с данными Фремингемского исследования, резкое возрастание риска развития кардиальных явлений отмечено при повышении систолического артериального давления (САД) выше 160 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) – выше 104 мм рт. ст., а в последнее время установлено, что даже мягкое возрастание АД является фактором риска возникновения ИБС и ИМ [50]. В связи с этим в 2003 г. Joint National Committee on High Blood Pressure предложил понятие «предгипертензии», наличие которой сопровождается трех-

кратным возрастанием риска развития ГБ и ИБС [34, 70].

Несмотря на то, что на клиническом уровне картина ГБ представляется достаточно однородной, ее патогенез по многим аспектам остается дискуссионным. Прежде всего, не решен вопрос, в какой степени повреждение органов-мишеней, развитие ИБС и ИМ при ГБ являются прямым следствием АГ [18]. Ее значимость как самостоятельного фактора кардиоваскулярного риска разделяют далеко не все исследователи. В ряде плацебо-контролируемых исследований антигипертензивная терапия у лиц с ГБ приводила к умеренному, но достоверному снижению риска развития инсульта, но не ИБС и ИМ. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что повышенное давление крови нельзя рассматривать как единственный или ведущий фактор, посредством которого ГБ приводит к развитию ИБС и ее тяжелых последствий. Показано, что у лиц с ГБ, которые умерли от ИМ, прижизненно отмечалось более низкое АД, чем у лиц, умерших от уремии, инсульта или застойной СН [14].

Установлено, что при сопоставимых величинах АД риск развития ИМ и инсульта при ГБ в 2,5 раза выше у лиц с высокой, чем с нормальной, и почти в 4 раза – с низкой активностью ренина плазмы, независимо от уровня холестерина (ХС), курения, возраста, содержания глюкозы [3, 8]. Данные других исследований также свидетельствуют о том, что угнетение ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при ГБ сочетается с прямым атеропротекторным эффектом, независимо от изменений АД [16]. Так, частота

развития конечных кардиоваскулярных точек и уменьшение массы левого желудочка (ЛЖ) у лиц с ГБ в течение 1 года наблюдения были значительно более выражены при применении ингибиторов РАС или блокаторов рецепторов ангиотензина II (А II), чем β -адреноблокатора атенолола, тогда как АД снижалось примерно в равной степени.

Отсутствие прямой зависимости между уровнем АД и выраженностью кардиоваскулярного риска подтверждено в исследовании 1109 пациентов с ГБ, которых наблюдали на протяжении 4,5 года. Риск развития конечных точек достоверно не отличался у лиц в 4 квартилях распределения среднего АД или САД, но был значительно повышен у лиц в двух верхних квартилях центрального пульсового АД (ПАД), измеренного при проведении коронароангиографии [29]. Аналогичная зависимость установлена в Framingham Heart Study и популяционном исследовании CAFE, в которых тяжесть течения ГБ, частота развития ИБС и ее конечных точек коррелировали с величиной пульсового, но не среднего АД [21]. В других исследованиях также показано, что только центральное ПАД, но не давление в плечевой артерии является достоверным предиктором кардиоваскулярного риска [68] и независимым фактором риска атеросклероза [36, 49, 55, 60].

С возрастом САД закономерно увеличивается в результате повышения жесткости стенки центральных артерий эластического типа, ДАД после 50 лет имеет тенденцию к снижению, и в результате увеличивается ПАД. Отражением этих изменений являются повышение скорости распространения пульсовой волны, которое более выражено в центральных эластических, чем в периферических артериях [4].

В последнее время в ряде эпидемиологических про- и ретроспективных исследований подтверждено, что повышенное ПАД независимо связано с сердечно-сосудистым риском и является одним из важнейших его факторов. Установлено, что ПАД в плечевой артерии значительно более тесно сочетается с риском развития кардиоваскулярных событий, чем САД или ДАД, особенно у пожилых лиц [28]. Многие исследователи рассматривают центральное ПАД как главную детерминанту сердечно-сосудистого риска, так как оно является прямым отражением пульсового стресса, который действует на коронарные и церебральные сосуды [22, 26].

О значимости ПАД как независимого фактора риска атеросклероза и повышенной кардиоваскулярной летальности свидетельствуют результаты метаанализа данных 25-летних клинических наблюдений, проведенных с участием 12 763 лиц [48]. В Фремингемском исследовании также доказано, что тяжесть течения и частота летальных исходов при гипертензии коррелируют только с величиной пульсового, но не систолического, диастолического или среднего АД [22]. Объясняют это тем, что возрастание ПАД и частоты сокращений сердца (ЧСС) сопровождается увеличением амплитуды и частоты растяжения стенки сосуда. При наблюдении 3337 лиц риск развития тяжелых клинических проявлений ИБС на протяжении 43,4 мес достоверно коррелировал с интенсивностью систоло-диастолического растяжения сонной артерии, и отношение величины риска в третьем квартиле интенсивности растяжения стенки к таковому в первом составило 1,8 [33]. Повреждающее действие усиленного растяжения стенки опосредуется в значительной мере через активацию локальной РАС, что способствует развитию митогенного и провоспалительного процессов и ослабляется при применении как блокаторов кальциевых каналов, так и блокаторов рецепторов А II [58].

Значимость ПАД как фактора сердечно-сосудистого риска особенно отчетливо проявилась в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), в котором пациенты с АГ и гипертрофией ЛЖ были распределены на квартили по величине ПАД. В группе лечения атенололом риск развития комбинированной конечной точки, инсульта, ИМ и общей смертности в верхнем квартиле ПАД по сравнению с нижним был выше соответственно на 28; 84; 44 и 41 %. У пациентов, получавших лозартан, установлена аналогичная, но менее выраженная закономерность, и значение риска возрастало от 12 до 32 % при сопоставлении 1-го и 4-го квартилей. При этом выраженность гипотензивного эффекта проведенной терапии была аналогичной [23].

Характерно, что амплитуда ПАД в периферических отделах артериального русла существенно превышает амплитуду в аорте [10]. Связано это с тем, что пульсовая волна, возникающая при изгнании крови из желудочка, беспрепятственно распространяется до уровня периферических артерий мышечного типа и

артериол – резистивного отдела сосудистой системы, где резко уменьшается просвет сосуда. В этом участке возникает отраженная пульсовая волна, которая движется в ретроградном направлении и накладывается на следующую распространяющуюся волну, в результате чего возрастает как САД, так и ПАД. В нормальных условиях наложение распространяющейся и отраженной пульсовых волн происходит на периферии, в связи с чем САД и ПАД в ветвях плечевой или бедренной артерий может превышать давление в аорте и внутрижелудочковое систолическое давление на 20 мм рт. ст. в покое и на 80 мм рт. ст. – при физической нагрузке [45].

У молодых здоровых лиц отраженная волна возвращается к сердцу в конце систолы и способствует коронарному кровотоку в диастолу. У лиц пожилого возраста в результате повышения жесткости стенки сосуда пульсовая волна движется быстрее и возвращается раньше, образуя второй пик повышения давления во время поздней систолы. Поэтому отрицательный эффект повышения жесткости стенки артериальных сосудов заключается не только в возрастании амплитуды первичной волны, но и позднего систолического и, соответственно, ПАД, которое фактически является компонентом постнагрузки [47, 48].

Помимо этого, градиент центрального и периферического ПАД определяется ЧСС, и при нормальной частоте интерференция исходящей и отраженной пульсовых волн происходит на периферии, не отражаясь на центральном ПАД. Однако по мере развития брадикардии точка наложения этих волн все больше смещается по направлению к сердцу, и влияние урежения сокращений сердца на САД и ПАД в аорте в 5 раз более выражено, чем в периферических артериях. При этом ЧСС оказывает минимальное влияние на амплитуду исходящей волны, тогда как амплитуда отраженной волны возрастает на 3 мм рт. ст. при уменьшении ЧСС на 10 сокращений в 1 мин.

Эти данные противоречат классическим представлениям о существовании прямой линейной зависимости между ЧСС и риском развития летального исхода. Установлено, что он возрастает на 1 % при каждом дополнительном сокращении сердца, а у лиц с увеличением ЧСС на 5 сокращений в 1 мин риск возникновения летальных событий от всех причин повышается

на 78 %. В исследовании, проведенном с участием пациентов с АГ, у лиц с ЧСС менее 60 в 1 мин отмечали наименьший, а с ЧСС более 81 в 1 мин – наибольший риск развития смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении в среднем 897 дней наблюдения, и различие в уровне риска равнялось 78 %. В другом исследовании у 24 913 пациентов с ИБС на протяжении 14,7 года наблюдения общая и сердечно-сосудистая летальность достоверно возрастала при увеличении ЧСС [17].

При каждом сердечном цикле в сосудистой стенке возникает механический стресс, и он является фактором, который провоцирует повреждение эндотелия и развитие атеросклероза уже с первого сокращения сердца. Поэтому ЧСС в покое является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смерти, и учащение ритма свыше 70 в 1 мин сочетается с возрастанием кардиоваскулярного риска и сокращением продолжительности жизни, независимо от других факторов (гипертензии, сахарного диабета и курения [21]), а урежение сокращений сердца защищает эндотелий и замедляет развитие атеросклероза [62].

На основании этих данных было высказано предположение, что уменьшение ЧСС должно оказывать положительное действие у больных с кардиальной патологией. Однако в ряде крупных клинических исследований установлено, что замедление сокращений сердца при лечении больных с АГ сочеталось с резко выраженным отрицательным эффектом. В метаанализе 22 рандомизированных контролируемых исследований 1966–2008 гг. уменьшение ЧСС у лиц с АГ в течение 1 года лечения сочеталось с достоверным возрастанием риска развития ИБС и летального исхода. При этом в 9 исследованиях 34 096 пациентов получали β-адреноблокаторы, 30 139 – другие антигипертензивные препараты, 3987 – плацебо. Достижение самой низкой ЧСС в группе лиц, получавших β-адреноблокаторы, сочеталось с возрастанием летальности от всех причин, кардиальной летальности, ИМ, инсульта и СН. Аналогичный эффект установлен и при других стратегиях лечения, сопровождающихся резким уменьшением ЧСС [5].

Этот парадоксальный факт получил разъяснение в дальнейших исследованиях, показавших, что уменьшение ЧСС сопровождается возрастанием амплитуды ПАД, которое определя-

лось повышением влияния отраженной пульсовой волны [70]. При регрессионном анализе подтверждено, что уменьшение ЧСС при антигипертензивной терапии, основанной на β -адреноблокаторах, является важнейшим механизмом, определяющим менее выраженное уменьшение центрального аортального давления относительно изменения давления в плечевой артерии [71]. В исследовании CAFEP (Conduit Artery Functional End Point) при том же периферическом АД аортальное пульсовое давление при применении атенолола было на 4,3 мм выше, чем при применении амлодипина, и это сопровождалось повышением риска развития коронарных явлений на 14 %, а инсульта – на 23 % [70]. Кроме того, возрастание ударного объема при уменьшении ЧСС также обуславливало увеличение ПАД и повышение риска развития кардиоваскулярных явлений у лиц с АГ [24]. Поэтому β -адреноблокаторы, несмотря на высокую антигипертензивную эффективность, оказались неэффективными в предупреждении ИБС, снижении общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с АГ [31].

Помимо этого, возрастание ПАД является отражением повышенной жесткости стенки артерий в результате развития в ней воспаления и метаболических нарушений, то есть проявлений раннего атеросклеротического поражения, и на эти процессы β -адреноблокаторы не оказывают влияния.

Неоднократно показано, что ГБ сочетается с развитием хронического воспаления как системного, так и локального, непосредственно в миокарде и в стенке сосуда, и у пациентов с АГ отмечается повышенный тканевой и плазменный уровень провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 [11] и С-реактивного протеина (СРП) [2, 6]. Многофакторный регрессионный анализ данных, полученных при исследовании 41 пациента с ГБ, позволил установить наличие независимой связи между ПАД, содержанием СРП и суммарной толщиной комплекса интима – медиа сонной артерии как маркера начального атеросклероза [40].

Об отсутствии прямой зависимости между уровнем АД, развитием ИБС и ее конечных точек свидетельствуют также данные ряда крупных клинических исследований, в которых антигипертензивная терапия значительно снижала риск развития инсульта, застойной СН, тогда как

риск летального исхода от ИБС даже возрастал, несмотря на эффективный контроль АД [3]. Установлено, что при нелеченой ГБ с высоким уровнем АД 50–65 % лиц умирают от застойной СН и только 10–12 % – от последствий ИБС. При длительном наблюдении 458 подобных пациентов были констатированы 212 летальных исходов, и ИБС была причиной смерти не более чем в 20 % случаев. В то же время, у леченых пациентов с АГ и эффективным контролем АД основной причиной летального исхода был ИМ, его отмечали в 40–42 % случаев.

Различие в значимости ГБ и АГ как факторов развития и прогрессирования ИБС наиболее отчетливо проявилось при проведении антигипертензивной терапии препаратами различных классов. В большом числе исследований у пациентов с ГБ показано большее влияние на конечные кардиальные точки ингибиторов РАС по сравнению с блокаторами β -адренорецепторов [18]. Так, в исследовании LIFE лозартан – блокатор рецепторов А II – значительно более эффективно уменьшал тяжесть клинического течения и частоту летальных исходов у пациентов с ГБ по сравнению с атенололом при равной антигипертензивной эффективности [13]. В KYOTO HEART Study, в которое был включен 3031 пациент с неконтролируемой гипертензией, присоединение валсартана – блокатора рецепторов А II – к стандартной терапии способствовало уменьшению количества конечных точек на 46 % на протяжении 3,27 года наблюдения, и этот эффект отчетливо сочетался с умеренной антигипертензивной эффективностью лечения [57].

У крыс со спонтанной гипертензией (СГК) при исследовании эффективности различных антигипертензивных препаратов только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов А II способствовали сохранению функции эндотелия, предупреждали развитие гипертрофии миокарда и стенки сосудов. В то же время, β -адреноблокаторы атенолол и карведилол не оказывали подобного действия при сопоставимом гипотензивном эффекте [64]. Помимо этого, при длительном наблюдении у СГК отмечено быстрое и закономерное развитие гипертрофии и недостаточности сердца. Однако применение эпросартана в течение 28 нед сопровождалось значительным уменьшением частоты летальных исходов, инфильтрации миокарда макрофагами, сохране-

нием функции ЛЖ на фоне только умеренного (на 16 %) уменьшения АД [7].

Отсутствие прямой связи между уровнем АД у лиц с ГБ, тяжестью ее течения и значимостью как фактора риска возникновения и прогрессирования ИБС подтверждает положение о том, что АГ закономерно развивается в сочетании с другими факторами сердечно-сосудистого риска и действует в комплексе с ними [26]. Несмотря на то, что в настоящее время порогом АГ считается давление крови, превышающее 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у лиц с сахарным диабетом), в ряде исследований показана эффективность антигипертензивной терапии, начинающейся при более низком АД, но при наличии сопутствующих факторов риска [49, 51]. В то же время, при их отсутствии лечение пациентов с предгипертензивным уровнем АД (между 120/80 и 139/89 мм рт. ст.) не сочеталось с уменьшением частоты летальных исходов на протяжении 12,8 года наблюдения [39].

В 2005 г. группа экспертов (Hypertension Writing Group, HWG) предложила новое определение ГБ, в котором она рассматривается как «прогрессирующий кардиоваскулярный синдром, возникающий в результате действия комплекса взаимосвязанных причин». Это определение означает, что диагностика ГБ должна осуществляться не изолированно по наличию АГ, а в контексте с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Более того, указывается, что «...ранние маркеры синдрома присутствуют еще до того, как отмечается повышенное давление крови, и поэтому диагноз ГБ не может устанавливаться только по повышению АД до уровня, превышающего какую-то пороговую величину. Развитие кардиоваскулярной патологии и поражение почек могут возникать при давлении крови на уровне, который еще не рассматривается как патологический» [20, 67].

Эксперты HWG полагают, что пациент должен считаться «гипертензивным» даже в отсутствие стабильно повышенного уровня АД, но при наличии транзиторных эпизодов гипертензии в сочетании хотя бы с одним фактором сердечно-сосудистого риска. В результате интегральное значение риска может возрастать практически в 20 раз при том же уровне АД, но с учетом всех других факторов [44]. Это означает, что при диагностике и лечении ГБ необходимо учитывать не только уровень АД, но и наличие сопутствующих факторов риска [71].

У лиц с ГБ тенденцию к сочетанию АГ с другими факторами атерогенеза отмечают с высокой закономерностью, и примерно у половины всех лиц с АГ установлено наличие инсулинорезистентности (ИР) [53, 54], признаков системной эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического системного воспаления [42, 64]. Более того, многие исследователи рассматривают не АГ, а метаболический синдром (МС) в целом, одним из компонентов которого является АГ, как важнейший фактор сердечно-сосудистого риска. Так, при исследовании 350 женщин с ГБ подгруппа с сочетанием АГ и МС характеризовалась значительно более тяжелым профилем риска, прежде всего, большей интенсивностью системного воспаления и более выраженной дисфункцией эндотелия, а также меньшей эффективностью терапии [53, 54]. В экспериментальных условиях показано, что развитие АГ у мышей с моделью МС происходит в комплексе с увеличением содержания в крови триглицеридов (ТГ), глюкозы и инсулина, и это свидетельствует о наличии у отмеченных нарушенной единой патогенетической основы [9, 68].

Связь между уровнем АД и факторами сердечно-сосудистого риска, входящими в состав МС, отмечена в исследовании 258 женщин. Показано, что распространенность МС прогрессивно возрастала при увеличении АД, достигая в каждом последовательном тертиле САД 10,5; 15,1 и 58,1 %, ДАД – 9,3; 23,3 и 54,7 %. Помимо этого, количество компонентов МС было наибольшим в 3-м тертиле относительно двух первых. В отсутствие АГ распространенность МС даже у лиц с избыточной массой тела и ожирением была значительно ниже [25].

Существенную роль в связи АГ с метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска играет ожирение как одно из важнейших проявлений МС. Установлено, что большинство лиц с ГБ характеризуются наличием ожирения, и САД и ДАД возрастают практически линейно в диапазоне величины индекса массы тела от 16 до 35 кг/м². Даже умеренное увеличение массы тела сопровождается возрастанием АД, а уменьшение – снижает риск развития АГ у лиц с избыточной массой тела [34, 44]. Эта связь может определяться при наличии ожирения снижением уровня адипонектина в крови, который обладает антигипертензивным, противовоспалительным и инсулинсенситизирующим действием. В ряде клинических наблюдений уста-

новлено, что гипoadипонектинемия является фактором риска развития АГ, независимо от индекса массы тела, наличия ИР и сахарного диабета, так как она сочетается с дисфункцией эндотелия и уменьшением высвобождения оксида азота [28]. При исследовании 568 жителей Китая у лиц с АГ наблюдают достоверное снижение уровня адипонектина в сочетании с повышением уровня провоспалительного цитокина – ингибитора активатора плазминогена [32]. В популяционном исследовании более 2800 лиц в течение 5 лет в 70 случаях развилась ГБ, предиктором которой было уменьшение содержания адипонектина в крови, и в нижнем тертиле его концентрации риск развития ГБ был повышен в 3 раза [12].

Неоднократно показано частое сочетание повышенного АД и ИР, высокая распространенность нарушенного гомеостаза глюкозы на фоне АГ как у лиц с ГБ, так и у СГК [32]. При исследовании 1106 лиц с ГБ без сахарного диабета 2-го типа или ИБС, находящихся на эффективной антигипертензивной терапии, нарушенная толерантность к глюкозе была отмечена в 41 % случаев, хотя 67 % из этих пациентов характеризовались компенсированным характером нарушений с нормальным или даже сниженным уровнем глюкозы в крови натощак [33]. Еще более высокая распространенность нарушенной толерантности к глюкозе, достигающая 51 %, характерна для нелеченой гипертензии [38].

Высказано предположение, что связь между АГ и ИР в значительной степени определяется воспалительной природой ГБ с активацией матриксных металлопротеиназ (ММП) в стенке микрососудов, в тучных клетках и лейкоцитах, что приводит к отщеплению мембранных рецепторов, в частности – рецепторов инсулина. Показано, что возрастание протеазной активности клеток крови и стенки сосуда у СГК сочеталось со значительным уменьшением плотности рецепторов инсулина, развитием ИР, повышением уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови. Блокада ММП устраняла эти эффекты в сочетании с уменьшением АД [15].

Однако до настоящего времени положение о патогенетической взаимосвязи АГ, системного воспаления и метаболических нарушений при ГБ имеет в основном теоретический и даже гипотетический характер. В клинической практике доминирует положение об АГ как если не единственном, то ведущем компоненте ГБ, опреде-

ляющем ее значение как одного из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Уровень АД остается основой диагностики и критерием эффективности лечения больных с ГБ, несмотря на то, что этот принцип может значительно снизить эффективность предупреждения развития ИБС и ее конечных точек.

Все сказанное послужило основанием для проведения клинико-экспериментального исследования, целью которого явилось определение закономерности сочетания АГ, системных метаболических нарушений и возрастания проатерогенного потенциала крови, а также возможные механизмы их сочетанного развития. Решение этой проблемы имеет существенное значение в более расширенном и углубленном понимании патогенеза ГБ, в совершенствовании ее диагностики с учетом всех компонентов процесса и патогенетически основанной терапии, направленной на снижение величины интегрального сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

Проведенное исследование имело клинико-экспериментальный характер, клинический фрагмент которого был выполнен с участием 54 больных с ИБС после перенесенного ИМ, находившихся на лечении в отделении острого ИМ и восстановительной терапии. Все больные получали стандартную терапию с включением статинов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов А II. Больных обследовали при поступлении в отделение через 10–12 дней после развития ИМ. Второй фрагмент исследования проведен с участием 64 лиц, отобранных методом случайной выборки из неорганизованной популяции городского населения.

У всех участников определяли уровень САД и ДАД, системную чувствительность к инсулину по результатам подкожного инсулинового теста, важнейшие показатели обмена липидов, липопротеинов (ЛП) и глюкозы. О выраженности системного воспаления судили по концентрации в крови СРП и активности моноцитов (МЦ) крови, которую оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА). Выраженность оксидантного стресса оценивали по содержанию в крови МДА и активности каталазы – одного из важнейших антиоксидантных ферментов плазмы. Интенсивность проатерогенной модификации ЛП крови определяли путем биотести-

рования плазмы с помощью мышиных макрофагов (ММ). Содержание в них ХС после инкубации с плазмой рассматривали как показатель содержания в крови модифицированных ЛП низкой плотности (ЛПНП), ТГ – ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). В качестве показателя активности иммунного воспаления рассматривали содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а уровень ХС и ТГ в ЦИК рассматривали как результат включения в их состав ЛПНП и ЛПОНП в качестве аутоантигенов.

В 3-й фрагмент работы вошли результаты исследования, проведенного на 30 СГК, 10 из которых с начала исследования применяли ингибитор АПФ лизиноприл в суточной дозе 40 мг/кг массы. Контролем служили 10 нормальных крыс линии Вистар. Детально принцип проведения исследований и использованные методические подходы описаны в опубликованной ранее работе [1].

Результаты и их обсуждение

Клинический раздел работы основан на исследовании 54 больных после перенесенного ИМ. 35 из них (1-я группа) характеризовались наличием ГБ, диагноз которой ставили по пока-

зателям АД или по применению на данный момент антигипертензивной терапии, а 19 пациентов без ГБ вошли в группу сравнения (2-я группа). Средние показатели АД у лиц 1-й группы составили $(143,30 \pm 2,14) / (92,20 \pm 1,91)$ мм рт. ст., у лиц 2-й группы – $(117,80 \pm 4,01) / (76,60 \pm 2,89)$ мм рт. ст.

Для лиц 1-й группы с наличием ГБ были характерными достоверно более выраженные нарушения метаболического статуса проатерогенной направленности. Так, содержание общего ХС было в среднем на 21 % ($P < 0,01$) выше, чем у пациентов без ГБ, содержание ТГ – на 26 % ($P < 0,01$). Хотя уровень ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП) оставался сопоставимым в обеих группах, отношение ТГ/ХС ЛПВП как показатель дислипидемии было достоверно более высоким при наличии ГБ (в среднем на 30 %, $P < 0,01$). У лиц с ГБ закономерно отмечалось также более выраженное снижение системной чувствительности к инсулину, и реакция по глюкозе при проведении подкожного инсулинового теста оставалась на уровне 11 % нормальной, тогда как у лиц без ГБ она была почти в 2 раза более выраженной и сохранялась на уровне 21 % нормы (различие статистически достоверно, $P < 0,05$). Большая степень снижения чувстви-

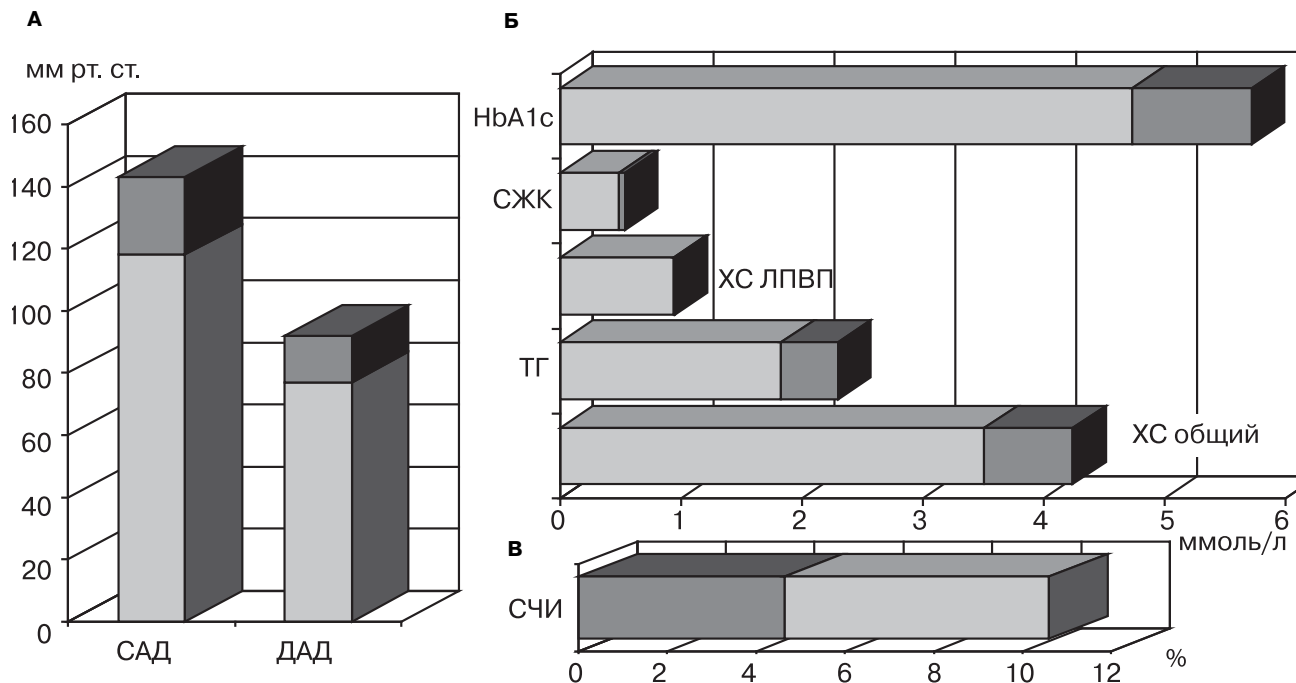


Рис. 1. Уровни САД и ДАД (А); системные показатели метаболизма (Б) у исследованных больных с наличием (весь столбик) и отсутствием (светлая часть столбика) сопутствующей ГБ; системная чувствительность к инсулину (СЧИ) у больных с отсутствием (весь столбик) и наличием (темная часть столбика) сопутствующей ГБ (В).

Таблиця 1

Исследованные показатели в группах больных с наличием и отсутствием ГБ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	лиц без ГБ	пациентов с ГБ		
		все	без АГ	с АГ
Общий ХС, ммоль/л	3,51±0,20	4,24±0,24*	4,12±0,25	4,33±0,39
ТГ, ммоль/л	1,83±0,22	2,30±0,19*	2,44±0,32	2,13±0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,94±0,05	0,95±0,04	0,96±0,07	0,94±0,05
ТГ/ХС ЛПВП	1,99±0,16	2,58±0,20*	2,82±0,54	2,30±0,15
СЖК, ммоль/л	0,49±0,05	0,54±0,02	0,53±0,04	0,55±0,02
HbA1c, мкмоль фруктозы/1г Hb	4,73±0,30	5,72±0,32**	5,93±0,35	5,45±0,61
СЧИ, %	10,59±2,02	5,95±1,94°	6,46±3,02	7,55±2,84
СРП, мг/л	6,04±1,32	9,57±1,18*	7,80±1,04	9,29±1,40
МДА в плазме, мкмоль/л	4,73±0,25	5,39±0,20°°	5,23±0,20	5,60±0,37
МДА в МЦ, мкмоль/мг белка	4,35±0,16	5,13±0,20	5,02±0,20	5,26±0,40
Активность АПФ, мкмоль·мин ⁻¹ ·л ⁻¹	33,09±3,86	63,12±3,78**	61,71±4,47	64,83±6,65
ХС в ММ, мкг/мг белка	291,25±18,49	332,64±16,46°°	346,98±21,84	314,20±25,08
ТГ в ММ, мкг/мг белка	361,49±31,67	458,14±19,56*	480,13±29,87	429,87±20,48
ЦИК, усл. ед.	1,23±0,13	1,52±0,13	1,45±0,17	1,61±0,21
ХС в ЦИК, мг/дл	65,13±3,42	73,60±3,59°	76,90±4,59	71,58±3,58
ТГ в ЦИК, мг/дл	72,70±1,90	76,96±1,82	76,53±3,08	77,48±1,71

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у лиц без ГБ: * – $P < 0,01$; ** – $P < 0,001$; ° – $P < 0,05$; °° – $P < 0,02$.

тельности к инсулину у лиц с ГБ (рис. 1, табл. 1) подтверждалась наличием более высокого содержания в крови HbA1c (на 21 %, $P < 0,001$) и свободных жирных кислот (СЖК) (на 17 %, на уровне тенденции).

Однако наиболее выраженные различия между группами с наличием и отсутствием ГБ отмечали в активности системного воспаления и свободнорадикальных реакций. Так, у пациентов 1-й группы на 58 % более значимо ($P < 0,01$) возросло содержание СРП, на 18 % ($P < 0,02$) – содержание МДА в МЦ как показателя их функциональной активности. На 14 % ($P < 0,05$) большим было содержание в плазме МДА – конечного продукта перекисного окисления липидов, на 90 % ($P < 0,001$) более высокой – активность АПФ.

В результате у лиц с сочетанием ИБС и ГБ происходила более выраженная атерогенная и иммуногенная модификация ЛП крови: уровень ХС в ММ после инкубации с плазмой как показатель проатерогенной модификации ЛПНП повысился на 15 % ($P < 0,05$), а уровень ТГ в качестве показателя модификации ЛПОНП – был на 27 % ($P < 0,01$) выше, чем у пациентов без сопутствующей ГБ. Концентрация ЦИК в крови у пациентов 1-й группы была большей на 24 % ($P < 0,02$), содержание в них ХС и ТГ как показателя имму-

ногенности соответственно ЛПНП и ЛПОНП – большим на 14 и 6 % на грани с достоверностью по сравнению с изменениями, отмеченными у больных без ГБ (рис. 2).

Особенности изменений исследованных показателей у больных с наличием и отсутствием ГБ не определялись различиями в уровне как САД, так и ДАД, о чем свидетельствовало отсутствие достоверной корреляционной зависимости между показателями АД, системного метаболизма и чувствительности к инсулину. В то же время, содержание в крови СРП тесно и достоверно коррелировало как с САД ($r=0,37$), так и с отношением ТГ/ХС ЛПВП ($r=0,37$), содержанием модифицированных ЛПНП ($r=0,30$) и ЛПОНП ($r=0,33$), свидетельствуя о прямой связи интенсивности воспаления как с АД, так и с проатерогенными нарушениями спектра ЛП крови. Аналогичная зависимость отмечена также между интенсивностью оксидантного стресса (содержанием МДА в плазме) и САД ($r=0,28$), выраженностью модификации ЛПНП ($r=0,21$) и ЛПОНП ($r=0,21$).

Характерно, что более выраженные метаболические нарушения у больных 1-й группы с сочетанием ИБС и ГБ отмечены как на фоне АГ, так и при ее отсутствии. В зависимости от эффективности антигипертензивного лечения выделя-

ли две подгруппы больных. У пациентов подгруппы 1А в результате предшествовавшей антигипертензивной терапии был достигнут эффективный контроль АД: САД в среднем составило ($137,80 \pm 2,22$) мм рт. ст., ДАД – ($86,70 \pm 2,36$) мм рт. ст. У пациентов подгруппы 1Б сохранялась АГ: САД в среднем составило ($148,90 \pm 2,61$) мм рт. ст., ДАД – ($97,80 \pm 1,47$) мм рт. ст. Однако, несмотря на достоверные различия в уровне АД, показатели метаболизма липидов, ЛП и глюкозы, чувствительности к инсулину, активности воспаления и перекисного окисления липидов, атерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови были практически идентичными у пациентов обеих подгрупп (см. рис. 2).

Таким образом, результаты первого фрагмента исследований свидетельствуют о том, что сочетание ИБС с ГБ проявляется значительно более выраженными изменениями в виде активации РАС, системного воспаления и оксидантного стресса, нарушений метаболического статуса, проатерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови, и эти эффекты не определялись наличием или отсутствием АГ. Эти данные означают, что основой проатерогенного действия ГБ являлся не столько повышенный уровень АД, как в значительной мере не зависящие от него изменения системного метаболизма, входящие в патогенез ГБ.

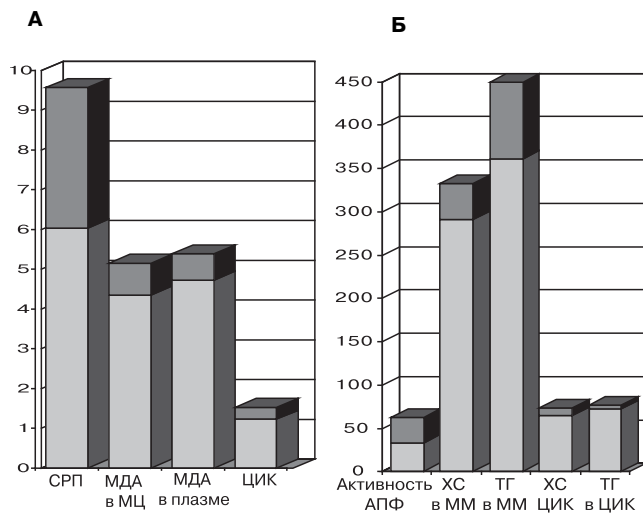


Рис. 2. А – показатели активности системного воспаления (СРП, мг/л, МДА в МЦ, мкмоль/мг белка) и оксидантного стресса (МДА в плазме, мкмоль/л), содержания ЦИК (усл. ед.); Б – показатели активности АПФ (мкмоль·мин⁻¹·л⁻¹), содержания ХС и ТГ в ММ (мкг/мг белка) и в ЦИК (мг/л) у исследованных больных с наличием (весь столбик) и отсутствием (светлая часть столбика) сопутствующей ГБ.

Второй фрагмент исследования был проведен с участием 64 лиц, отобранных методом случайной выборки из неорганизованной популяции городского населения. Из них 33 (51,6 %) обследованных с АД в пределах нормальных значений составили контрольную группу (1-я группа), во 2-ю группу вошел 31 (48,4 %) пациент с ГБ. В этой группе лица, нелеченые или леченные неэффективно, составили подгруппу с АГ (подгруппа 2А), леченные эффективно вошли в подгруппу с нормальным АД (подгруппа 2Б).

В группе больных с ГБ в целом среднее значение САД было на 28 % выше, чем в группе контроля, и составило ($150,20 \pm 4,15$) по сравнению с ($133,4 \pm 3,10$) мм рт. ст. ($P < 0,001$), ДАД было выше на 19 % – ($90,10 \pm 1,76$) по сравнению с ($75,4 \pm 1,43$) мм рт. ст. ($P < 0,001$). Наличие АГ у больных этой группы отмечалось также не изолированно, а в закономерном сочетании с выраженными нарушениями метаболизма, активацией воспаления и свободнорадикальных процессов по сравнению с данными, установленными у пациентов контрольной группы. У лиц с ГБ в большей степени увеличенным было содержание в крови ТГ (на 30 %, $P < 0,01$) и ХС ЛПОНП (на 29 %, $P < 0,01$) в сочетании с более выраженным снижением уровня ХС ЛПВП (на 16 %, $P < 0,01$). В результате отношение ТГ/ХС ЛПВП как показатель атерогенной дислипидемии у лиц 2-й группы было увеличено по сравнению с контролем на 58 % ($P < 0,001$), содержание СЖК в крови – на 22 % ($P < 0,001$) на фоне отсутствия достоверных отличий содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП (рис. 3).

Проатерогенные изменения обмена ЛП крови у больных 2-й группы сочетались с нарушениями метаболизма углеводов. Хотя уровень глюкозы в крови не претерпевал достоверных изменений, содержание HbA1c было большим на 46 % ($P < 0,01$).

Развитие выраженного провоспалительного и прооксидантного статуса у лиц с ГБ проявлялось значительно большим содержанием в крови СРП (на 63 %, $P < 0,001$) и МДА (на 48 %, $P < 0,001$). Сочетание АГ, метаболических нарушений и провоспалительных сдвигов у лиц с ГБ в значительной степени определялось возрастом: активностью РАС, о чем свидетельствовала повышенная на 61 % ($P < 0,001$) активность АПФ в крови (см. рис. 3).

В подгруппе больных с ГБ и АГ (подгруппа 2А) среднее значение САД составляло (157,90±4,10) мм рт. ст., ДАД – (92,80±1,63) мм рт. ст., тогда как в подгруппе 2Б (лица с эффективной антигипертензивной терапией) САД составляло (123,90±3,45) мм рт. ст., ДАД – (80,60±3,73) мм рт. ст. и достоверно не отличались от показателей в группе сравнения. В подгруппе лиц с наличием АГ системные нарушения метаболического, провоспалительного и прооксидантного статуса количественно и качественно были сопоставимы с отмеченными у исследованных 2-й группы в целом. На 24 % (P<0,01) большим по сравнению с группой контроля было содержание в крови ТГ и ЛПОНП, на 37 % – отношение ТГ/ХС ЛПВП (P<0,001), на 16 % (P<0,02) меньшим было содержание ХС ЛПВП. Концентрация НbА1с в крови лиц подгруппы 2А превышала контрольное значение на 50 % (P<0,001), содержание СРП – на 52 % (P<0,001), содержание МДА – на 48 % (P<0,001), активность АПФ – на 56 % (P<0,001).

Характерно, что достижение эффективного контроля АД у лиц с ГБ, которым проводили антигипертензивную терапию, не сопровождалось устранением проатерогенных метаболических нарушений, провоспалительных и прооксидантных сдвигов, а, по ряду показателей, сочеталось с дальнейшим их возрастанием (табл. 2). Несмотря на то, что у пациентов под-

группы 2Б уровень САД и ДАД не отличался от отмеченного у лиц контрольной группы, у них сохранялись существенные нарушения системного метаболизма проатерогенного характера, близкие к таковым у больных подгруппы 2А с наличием АГ. Так, содержание в крови ТГ и ХС ЛПОНП у пациентов подгруппы 2Б было достоверно большим, чем у лиц контрольной группы (на 50 %, P<0,001) и даже чем у лиц подгруппы 2А (на 25 %, P<0,01), содержание ХС ЛПВП было снижено соответственно на 16 % (P<0,05) и 11 % (P<0,05), в результате чего отношение ТГ/ХС ЛПВП у лиц группы 2Б было на 90 % большим, чем у лиц контрольной группы (P<0,001), и на 35 % (P<0,005) – чем у лиц с сохраняющимися высокими уровнями АД. Более значимой была выраженность системного воспаления, и содержание в крови СРП было достоверно увеличенным по сравнению с отмеченным как у лиц контрольной группы (на 98 %, P<0,001), так и у лиц подгруппы 2А (на 34 %, P<0,01). Активность моноцитов крови оставалась, как и у лиц подгруппы 2А, на 50 % повышенной относительно уровня, отмеченного у лиц контрольной группы, активность АПФ была большей соответственно на 80 % (P<0,001) и на 15 % (P<0,05).

Результаты парного корреляционного анализа результатов данного фрагмента исследования также свидетельствовали о наличии у

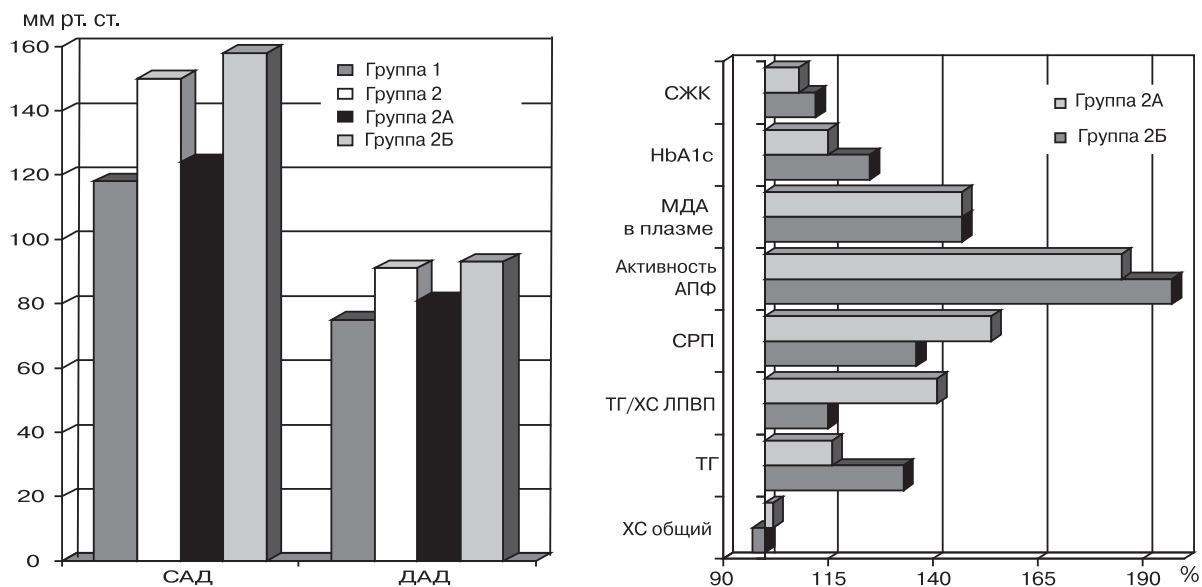


Рис. 3. Показатели АД и системного метаболизма (в процентах к величинам у лиц без ГБ) у исследованных лиц контрольной группы (группа 1), группы пациентов с ГБ (группа 2) и подгрупп пациентов с ГБ и эффективным (подгруппа 2А) и неэффективным (подгруппа 2Б) контролем АД.

Таблиця 2

Показатели АД, системного метаболизма, активности воспаления и оксидантного стресса в исследованной популяции лиц с нормальным АД и пациентов с ГБ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	лиц без ГБ	пациентов с ГБ		
		все	с АГ	с нормальным АД
САД, мм рт. ст.	117,60±2,35	150,50±4,03*	157,90±4,10*	123,90±3,45
ДАД, мм рт. ст.	75,40±1,43	90,31±1,72*	92,80±1,63*	80,60±3,73
Общий ХС, ммоль/л	5,20±0,18	4,68±0,20	4,58±0,24	4,88±0,44
ТГ, ммоль/л	1,12±0,05	1,45±0,06*	1,39±0,06**	1,67±0,06*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20±0,06	0,99±0,04°	1,01±0,05°	0,91±0,07*
ТГ/ХС ЛПВП	1,04±0,08	1,60±0,11*	1,50±0,12*	1,94±0,27*
СЖК, ммоль/л	0,39±0,02	0,47±0,01*	0,49±0,01*	0,43±0,01
НbA1с, мкмоль фруктозы/1г Нb	3,43±0,28	4,96±0,39**	5,10±0,48*	4,64±0,67
СРП, мг/л	3,63±0,29	4,69±0,31**	4,38±0,32°	5,97±0,53*
МДА в плазме, мкмоль/л	2,45±0,15	3,62±0,14*	3,62±0,18*	3,59±0,19*
Активность АПФ, мкмоль·мин ⁻¹ ·л ⁻¹	30,13±1,74	49,06±2,24*	46,97±2,23*	54,21±6,43*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы: * – $P<0,001$; ** – $P<0,01$; ° – $P<0,05$.

больных с ГБ значительно более достоверной связи изменений показателей метаболического статуса и уровня АД с активностью РАС, выраженностью системного воспаления и оксидантного стресса, чем между собой. Так, уровень САД находился в тесной прямой зависимости с содержанием в крови СРП ($r=0,32$) и МДА ($r=0,48$), более слабой – с активностью АПФ, концентрация в крови СРП, МДА и активность АПФ прямо коррелировали с содержанием СЖК, НbA1с, отношением ТГ/ХС ЛПВП.

Отмечена также связь ряда показателей метаболизма с уровнем АД (коэффициент корреляции между уровнем НbA1с и САД составил 0,45, ДАД – 0,35, между содержанием в плазме СЖК и САД – 0,40, уровнем ДАД – 0,38). Однако эта связь имела, по-видимому, опосредованный характер и определялась зависимостью как АД, так и системного метаболизма от активности АПФ, выраженности системного воспаления и оксидантного стресса, показатели которых, прежде всего уровень МДА в крови, с высокой степенью достоверности коррелировали и с уровнем АД, и с системными метаболическими показателями ($r=0,40$).

Практически аналогичные взаимоотношения между исследованными показателями сохранялись у лиц подгруппы 2А (с наличием АГ). В то же время, характер взаимосвязи между исследованными показателями в подгруппе 2Б (лиц с ГБ и эффективной антигипертензивной терапией) был совершенно иной. Отсутствовала зависимость активности АПФ, показателей сис-

темного воспаления и оксидантного стресса с АД в сочетании с сохранившейся зависимостью между ними и показателями системного метаболизма. Так, отмечена тесная корреляционная связь между содержанием в крови МДА и ТГ ($r=0,72$), НbA1с ($r=0,49$), отношением ТГ/ХС ЛПВП ($r=0,68$). Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность примененной терапии ограничивалась антигипертензивным действием, но не распространялась на другие патогенетические факторы ГБ.

Результаты 3-го фрагмента исследования, проведенного на СГК, также указывали на закономерное сочетание АГ с выраженными нарушениями метаболизма, активацией РАС, развитием системного воспаления и оксидантного стресса. Среднее АД было повышено по сравнению со значением у контрольных животных на 34 % ($P<0,001$) параллельно с изменениями показателей метаболизма липидов и углеводов, характерными для синдрома ИР. Содержание общего ХС в крови было увеличено в среднем на 127 % ($P<0,001$), ТГ – на 281 % ($P<0,001$), глюкозы – на 50 % ($P<0,001$), НbA1с – на 126 % ($P<0,001$). Отмечена значительная активация системного воспаления и перекисных процессов: содержание СРП в крови было увеличено в среднем на 443 % ($P<0,001$), содержание МДА – на 416 % ($P<0,001$). Эти изменения возникали на фоне выраженного возрастания активности АПФ, которая на 135 % ($P<0,001$) превысила значение, установленное у контрольных животных (рис. 4).

Проведенный парный корреляционный анализ свидетельствовал о тесной взаимосвязи между отмеченными изменениями. Так, уровень среднего АД находился в прямой зависимости с показателями интенсивности воспаления и оксидантного стресса: содержанием в крови СРП ($r=0,44$), МДА ($r=0,42$), а также факторами их инициации – активностью АПФ ($r=0,39$), концентрацией глюкозы ($r=0,35$) и HbA1c ($r=0,55$). В то же время, не отмечено зависимости между средним АД и содержанием в крови общего ХС и ТГ.

Наиболее значимым для СГК было наличие тесной прямой зависимости практически всех исследованных показателей метаболизма с активностью АПФ, выраженностью системного воспаления и оксидантного стресса. Так, коэффициент корреляции между активностью АПФ и содержанием в крови общего ХС составил 0,96, ТГ – 0,82, СРП и МДА – 0,99, глюкозы и HbA1c – 0,96. Эти данные позволяют сделать заключение, что основными факторами, вызывающими у СГК сочетанное развитие АГ и метаболических нарушений проатерогенного характера, являются повышенная активность РАС, системное воспаление и оксидантный стресс.

Для проверки предположения о доминантной роли РАС и провоспалительного статуса в сочетанном развитии АГ и метаболических нарушений группе СГК применяли ингибитор АПФ лизиноприл в течение 2 нед, начиная с 6-месяч-

ного возраста, то есть уже на фоне развившейся АГ. В конце исследования активность АПФ снизилась на 32 % ($P<0,001$), но оставалась на 60 % ($P<0,001$) выше значения у контрольных нормальных крыс. Содержание в крови СРП уменьшилось на 67 % ($P<0,001$), но сохранялось на 76 % ($P<0,01$) больше контрольного, содержание МДА уменьшилось на 50 % ($P<0,02$), но превышало контрольное значение на 73 % ($P<0,001$). Несмотря на только частичную нормализацию данных показателей, уровень среднего АД был снижен на 37 % ($P<0,001$) относительно значения, установленного у СГК, не получавших лечения, и на 15 % ($P<0,05$) – относительно значения у контрольных нормальных животных. В то же время, нормализация исследованных показателей метаболизма имела только частичный характер: содержание в крови общего ХС уменьшилось на 50 % ($P<0,001$), но оставалось недостоверно (на 14 %, $P>0,05$) больше контрольного значения, содержание ТГ уменьшилось на 63 % ($P<0,001$), но также оставалось больше контрольного (на 42 %, $P<0,05$). Достоверно снизилась выраженность ИР, и содержание глюкозы в крови уменьшилось на 25 % ($P<0,001$), но не достигало контрольного значения и превышало его на 11 % ($P<0,05$). Также только частично нормализовалось содержание в крови HbA1c: его уровень снизился на 36 % ($P<0,01$), но превышал контрольный на 43 % ($P<0,001$).

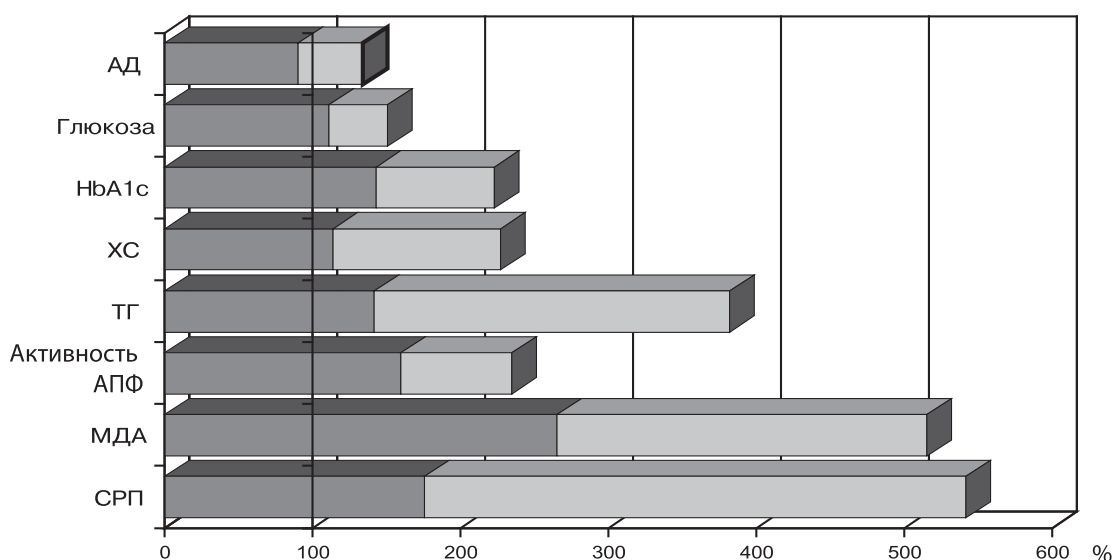


Рис. 4. Изменения исследованных показателей у СГК, выраженные в процентах к значению этих показателей у контрольных животных, до и после применения лизиноприла. Весь столбик – значение показателя до лечения; темная часть – значение после лечения, светлая часть – эффект лечения. 100 % – значение показателей у нормальных контрольных животных.

Эти данные свидетельствовали о сохранении патогенетической основы метаболических нарушений, отмеченных у СГК, в виде остаточной повышенной активности АПФ, выраженного провоспалительного статуса, несмотря на полную нормализацию АД. Это подтверждалось результатами парного корреляционного анализа, которые свидетельствовали о наличии тесной связи между активностью АПФ и содержанием в крови ХС ($r=0,89$), ТГ ($r=0,74$), глюкозы ($r=0,43$), HbA1c ($r=0,94$). Отмечена также тесная прямая зависимость между исследованными показателями метаболизма, содержанием в крови СРП и МДА.

Полученные в работе данные и их анализ дают основание рассматривать ГБ как многокомпонентную патологию, которая не ограничивается наличием АГ, а включает и не зависящие от нее системные метаболические нарушения. Эти нарушения определяют значимость ГБ как одного из ведущих факторов риска развития атеросклероза и ИБС в большей степени, чем наличие АГ. В основе сочетанного развития АГ и нарушений системного метаболизма, как свидетельствуют полученные данные, лежит активация РАС, развитие системного воспаления и оксидантного стресса (рис. 5).

Это означает, что ориентация только на уровень АД как на ведущий показатель эффективности лечения больных с ГБ может быть в значительной мере ошибочной, так как восстановление полного контроля АД у исследованных пациентов сочеталось с сохранением более чем в 2 раза повышенной относительно нормы активности АПФ, высокой остаточной активности системного воспаления и оксидантного стресса, выраженных нарушений системного



Рис. 5. Схема зависимости между активацией РАС, развитием системного воспаления и оксидантного стресса и основными компонентами патогенеза ГБ: АГ и системными метаболическими нарушениями.

метаболизма и модификации ЛП крови. Поэтому антигипертензивная терапия, направленная только на восстановление нормального АД, не предупреждает прогрессирования атеросклероза и не уменьшает, как было неоднократно показано, риск развития конечных кардиальных точек.

Приведенная схема не отрицает наличия и других факторов патогенеза АГ, таких как нарушенная функция эндотелия, усиленная секреция биологически активных веществ, обладающих гипертензивным действием, в частности – эндотелина-1, лептина, катехоламинов, глюкокортикоидов. Однако эти факторы имеют в большинстве случаев вторичный характер и, помимо этого, они не только обладают прессорным действием, но также являются метаболически высокоактивными.

Суждения о наличии у медиаторов РАС как прессорного, так и прямого метаболического и митогенного эффектов и, потому, о ее решающей значимости в развитии ГБ уже неоднократно приводили в литературе. Установлено, что роль А II в развитии АГ определяется не только вазоконстрикторным, но и митогенным действием, а выраженное терапевтическое влияние на конечные точки при ГБ характерно для фармакотерапии, которая предупреждает или ослабляет ремоделирование стенки сосуда [67]. Было показано, что антигипертензивные препараты, не оказывающие подобного эффекта, не способны вызывать длительную ремиссию после отмены. Этот эффект характерен, прежде всего, для ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов А II, что делает их применение предпочтительным по сравнению с неспецифическими вазодилататорами и блокаторами β -адренорецепторов, несмотря на сопоставимое уменьшение АД. Данные метаанализа более 105 исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ способны вызывать регресс гипертрофии левого желудочка, восстановление функциональных свойств почечных сосудов, сосудов мозга, независимо от выраженности антигипертензивного действия и длительности лечения [41].

Показано, что при длительной инфузии А II в субпрессорной дозе развивается гипертензия, которая по своим характеристикам, прежде всего, ремоделированию сердца и стенки сосуда, больше соответствует ГБ, чем введение А II в прессорных дозах. В исследовании на культу-

ре кардиомиоцитов показано, что применение А II в низких дозах приводит к развитию их гипертрофии. Кроме того, гипертрофию миокарда как у лиц с АГ, так и у СГК можно предупредить с помощью терапии ингибиторами АПФ, но не при устранении гипертензии применением вазодилататоров. Это означает, что ремоделирование сосудистой стенки и гипертрофия сердца являются не только следствием АГ, но могут предшествовать ей и играть существенную роль в инициации гипертензивного процесса, так как трофическое действие характерно для А II в более низких концентрациях, чем вазоконстрикторный эффект [59].

Представление о комплексном характере патогенеза ГБ и о ведущей роли РАС в ее развитии длительное время оспаривалось в связи с тем, что высокоренинную форму выявляют не более чем у 15 % лиц с ГБ, а уровень А II в плазме крови повышен примерно у 16 % таких пациентов. Кроме того, в экспериментах на моделях АГ и СН показано, что при длительном применении ингибиторов АПФ изменения в сердце и стенке сосуда могут возникать независимо от изменений активности циркулирующей РАС. Поэтому ни исходный уровень ренина плазмы, ни выраженность острого гипотензивного ответа на ингибиторы АПФ не являются предикторами эффективности лечения пациентов с ГБ и СН.

Данные, полученные в ряде клинических наблюдений и экспериментальных исследований, свидетельствуют о том, что активация РАС не является доминантным фактором развития гипертрофии миокарда. Однако это заключение относится только к циркулирующей РАС, тогда как показано, что активация РАС в сердце и стенке сосудов сопровождается локальным возрастанием продукции А II, не сочетаясь с изменениями активности циркулирующей РАС и ренина плазмы. В последние годы доказано, что каскад биохимических реакций, приводящих к образованию А II, осуществляется не только в системной циркуляции, но и на тканевом уровне, в сердце, кровеносных сосудах, надпочечниках, почках, центральной нервной системе, жировой ткани. Поэтому при равном антигипертензивном эффекте ингибиторы АПФ значительно более эффективны, чем другие антигипертензивные препараты, в нормализации структуры сосудистой стенки и уменьшении сосудистого сопротивления, независимо от активности ренина плазмы.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что РАС является как эндокринной, так и аутопаракринной системой и играет существенную роль в регуляции гемодинамики и структурных изменений в сердце и сосудах при различных патофизиологических состояниях. Экспрессия гена ренина в клетках сосудистой стенки может быть повышенной даже в сочетании со сниженным уровнем циркулирующего ренина, и потому развитие АГ, поражение органов-мишеней могут определяться активацией не циркулирующей, а тканевой РАС [58].

Наличие ангиотензиногена, ренина и АПФ установлено в различных тканях с использованием иммуногистохимических и биохимических методов. Исследования с применением антител к ренину позволили подтвердить его наличие в стенке аорты, крупных и мелких артериальных сосудов, артериол, особенно в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках. Источником этих компонентов РАС частично является их захват из циркуляции клетками сосудистой стенки, что наиболее характерно для ренина и ангиотензиногена. Однако в преобладающей степени они синтезируются локально, и мРНК ангиотензиногена, ренина, АПФ и рецепторов А II экспрессируется в тканях, принимающих участие в поддержании кардиоваскулярного гомеостаза, включая сосуды, сердце и др. [52].

Наличие локальной РАС доказано в сердце, и рениноподобная энзимная активность идентифицирована в изолированных кардиомиоцитах. Активность АПФ отчетливо выражена в клапанах, предсердиях, желудочках, венечных артериях. Образование А II подтверждено также в условиях изолированного сердца, перфузируемого искусственной средой, что доказывает независимость кардиальной РАС от циркулирующей. Практически все компоненты РАС могут синтезироваться и в периартериальной жировой ткани [54].

Помимо этого, превращение А I в А II в миокарде осуществляется как с участием АПФ, так и альтернативно с участием фермента А I-конвертазы, который гомологичен химазе тучных клеток. В связи с этим применение ингибиторов АПФ не позволяет добиться полного угнетения продукции и функциональных эффектов А II в миокарде [36, 72].

Показано, что в ряде патологических состояний, в частности при хронической СН, циркулирующая РАС может быть не активирована, но в

миокарде локально продуцируется А II в количестве, достаточном для развития функциональных и структурных изменений, прежде всего гипертрофии миокарда, ремоделирования сердца и кардиосклероза. Кроме того, угнетение РАС сопровождается выраженным гипотензивным эффектом даже при низкоренинной форме гипертензии, а отмена ингибиторов АПФ при их длительном применении сопровождается развитием длительного гипертензивного ответа, несмотря на быстрый возврат активности АПФ в плазме к нормальному значению [66].

Повышение активности РАС и возрастание содержания А II сопровождаются также выраженными метаболическими эффектами, развитием ИР с уменьшением захвата глюкозы из крови, усиленной продукцией ЛПОНП в печени, активацией липолиза в жировой ткани, нарушением окисления липидов и развитием их токсического действия [69]. Помимо этого, А II относится к числу наиболее мощных индукторов системного и локального воспаления и оксидантного стресса. Эти эффекты определяются его способностью активировать как ядерный фактор транскрипции NF-κB, ответственный за экспрессию более 100 провоспалительных генов, так и мембраносвязанный фермент NADPH-оксидазу в эндотелиоцитах, моноцитах/макрофагах с увеличением продукции супероксидного радикала. Поэтому практически все компоненты ГБ – АГ, системные метаболические нарушения, системное воспаление и оксидантный стресс – являются следствием возрастания активности РАС, что позволяет рассматривать ее как основу патогенеза ГБ. Этому соответствуют полученные в работе данные о закономерном повышении активности АПФ у лиц с ГБ, сохраняющейся и после проведения эффективной антигипертензивной терапии и обуславливающей персистенцию метаболических нарушений, модификации ЛП крови и, в результате, сохранение высокого риска развития атеросклероза и ИБС даже в отсутствие повышенного АД.

Таким образом, полученные данные полностью подтвердили исходное положение о неразрывной связи между АГ и системными метаболическими нарушениями, выраженным проатерогенным статусом. В исследованных условиях, как у лиц с ГБ, так и у СГК повышение АД сочеталось с развитием ИР, атерогенной дислипидемии, атерогенной и иммуногенной модификацией ЛП крови. В то же время, несмотря на соче-

танный характер, отмеченные нарушения системного метаболизма и изменения АД развивались независимо, о чем свидетельствуют данные парного корреляционного анализа. Более того, выраженные проатерогенные нарушения метаболического статуса при ГБ сохранялись даже в условиях эффективной антигипертензивной фармакотерапии с восстановлением контроля АД.

Помимо этого, в исследованных ситуациях как АГ, так и нарушения системного метаболизма и модификация ЛП крови не только сочетались с активацией РАС, развитием провоспалительного и прооксидантного статуса, но и находились с ними в тесной корреляционной зависимости. Это означает, что повышенная активность РАС и взаимосвязанные с ней системное воспаление и системный оксидантный стресс могут являться основой патогенеза ГБ и ее важнейших компонентов – АГ и нарушений системного метаболизма.

Литература

1. Талаева Т.В., Братусь В.В., Амброскина В.В. и др. Системный характер нарушений метаболизма, активности воспаления, оксидантного стресса и атерогенности плазмы у больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 8-19.
2. Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 197-202.
3. Alderman M., Madhavan S., Ooi W.L. et al. Association of renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1098-1104.
4. Aviv A. Pulse pressure and human longevity // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1060-1066.
5. Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker – induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension // JACC. – 2008. – Vol. 52. – P. 1482-1489.
6. Bautista L.E. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? // J. Hypertension. – 2001. – Vol. 19. – P. 857-861.
7. Behr T.M., Willette R.N., Coatney R.W. et al. Eprosartan improves cardiac performance, reduces cardiac hypertrophy and mortality and downregulates myocardial chemoattractant protein-1 and inflammation in hypertensive heart disease // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 583-592.
8. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer I. et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // New Engl. J. Med. – 1972. – Vol. 286. – P. 441-449.
9. Caglyan E., Blaschke F., Takata Y., Hsueh W.A. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways // Curr. Opin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 5. – P. 135-142.
10. Cecelja M., Jiang B., McNeill K. et al. Increased wave reflection rather than central arterial stiffness is the main determinant of raised pulse pressure in women and relates to mismatch in arterial dimensions // JACC. – 2009. – Vol. 54. – P. 695-703.
11. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // Hypertension. – 2002. – Vol. 38. – P. 399-403.

12. Chow W.-S., Cheung B.M.Y., Tso A.W.K. et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 1455-1461.
13. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.
14. De Bacquer D., De Backer G., Ostör E. et al. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2003. – Vol. 10. – P. 289-295.
15. De Lano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage. Mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 415-423.
16. De Luca N., Asmar R.G., London G.M. et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 22. – P. 1623-1630.
17. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – Vol. 26. – P. 967-974.
18. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part II. Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2781-2791.
19. Ferranini E. The phenomenon of insulin resistance: its possible relevance to hypertensive disease // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* / Ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – N.Y.: Raven-Press, 1995. – P. 2281-2300.
20. Fesler P., de Gallar G., Ribstein G. et al. Heterogeneity of cardorenal characteristic in normotensive subjects // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 219-223.
21. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 817-821.
22. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 354-360.
23. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham heart study // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1245-1249.
24. Fyhrquist F., Dahlöf B., Devereux R.B. et al., for the LIFE Study Group. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 580-586.
25. Gaillard T., Schuster D., Osei K. Independent role of blood pressure on cardiovascular risk factors in nondiabetic, obese African-American women with family history of type 2 diabetes: Implications for metabolic syndrome components // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 3. – P. 25-34.
26. Giles T.D., Berk B.C., Black H.R. et al. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome // *J. Clin. Hypertension (Greenwich)*. – 2005. – Vol. 7. – P. 505-512.
27. Glynn R.J., Chae C.U., Guralnik J.M. et al. Pulse pressure and mortality in older people // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 2765-2772.
28. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 1318-1323.
29. Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D. et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 848-855.
30. Jeng J.-R. Plasma adiponectin, T94G gene polymorphism and PAI-1 in patients with and without hypertension // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 107. – P. 30-37.
31. Kaplan N.M. Beta-blockers in hypertension. Adding insult to injury // *JACC*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1490-1491.
32. Korhonen P., Aarnio P., Saaresranta T. et al. Glucose homeostasis in hypertensive subjects // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 945-952.
33. Leibowitz A., Grossman E. How to define prehypertension in diabetes/metabolic syndrome // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (Suppl. 2). – P. 275-279.
34. Leone N., Ducimetière P., Gariépy J. et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1392-1398.
35. Levick S.P., McLarty J.L., Murray D.B. et al. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. – P. 1041-1047.
36. Llamas B., Lau C., Cupples W.A. et al. Genetic determinants of systolic and pulse pressure in an intercross between normotensive inbred rats // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 46. – P. 921-926.
37. Lüders S., Hammersen F., Kulschewski A. et al. Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59. – P. 632-638.
38. Mainous A.G., Everett C.J., Loszka H. et al. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort // *Amer. J. Cardiology*. – 2004. – Vol. 94. – P. 1496-1500.
39. Manabe S., Okura T., Watanabe S., Higaki J. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension // *J. Hum. Hypertension*. – 2005. – Vol. 19. – P. 787-791.
40. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 657-663.
41. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2002. – Vol. 40. – P. 505-510.
42. Morisco C., Condorelli G., Orzi F. et al. Insulin-stimulated cardiac glucose uptake is impaired in spontaneously hypertensive rats: role of early steps of insulin signaling // *J. Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – P. 465-473.
43. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men // *Arch. Int. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 56-64.
44. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 878-884.
45. Nichols W.W., O'Rourke M.F. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. – 5th ed. – London: Arnold, 2005.
46. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure: The CAMELOT Study: a Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217-2225.
47. O'Rourke M.F., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging // *JACC*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1-13.
48. O'Rourke M.F., Hayward C.S. The pulse of cardiology. Quo vadis? // *JACC*. – 2009. – Vol. 54. – P. 714-717.
49. Papagiorgakos D.B., Kromhout D., Menotti A. et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12,763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study // *Arch. Int. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2142-2147.
50. Qureshi A.I., Suri M.F., Kirmani J.F. et al. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1859-1863.
51. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G., Mark A.L.

- Obesity-associated hypertension. New in-sights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 9-16.
52. Rahmouni K., Mark A.L., Haynes W.G., Sigmund C.D. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 286. – P. 891-895.
53. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 865-872.
54. Rossi R., Turco V., Origliani G., Modena M.G. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for the development of hypertension in postmenopausal women // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – P. 2017-2022.
55. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Ctntrak blood pressure and mortality in end-stage renal disease // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 735-738.
56. Sawada T., Yamada H., Dahlof B. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART study // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2461-2469.
57. Schillaci G., Pasqualini L., Vaudo G. et al. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up // Am. J. Hypertension. – 2003. – Vol. 16. – P. 634-639.
58. Su T.C., Chien K.L., Jeng J.S. et al. Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60. – P. 134-140.
59. Tada T., Nawata J., Wang H. et al. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration: implications for atherogenesis of hypertension // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 80. – P. 346-353.
60. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2805-2809.
61. Teisman A.C., Pinto Y.M., Buikema H. et al. Dissociation of blood pressure reduction from end-organ damage in TGR (mREN)27 transgenic hypertensive rats // J. Hypertension. – 1998. – Vol. 16. – P. 1759-1765.
62. Thorin E., Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 84. – P. 24-32.
63. Tsybouleva N., Zhang L., Chen S. et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1284-1291.
64. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1291-1297.
65. Virdis A., Neves M.F., Amiri F. et al. Role of NAD(P)H oxidase on vascular alterations in angiotensin II-infused mice // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 535-542.
66. Walcher D., Marx N. Insulin resistance and cardiovascular disease: the role of PPARgamma activators beyond their anti-diabetic action // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2004. – Vol. 1. – P. 76-81.
67. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 8-16.
68. Weber M. Should treatment of hypertension be driven by blood pressure or total cardiovascular risk? // Renin-Angiotensin System In Cardiovascular Medicine. – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 16-19.
69. Wei C.-C., Hase N., Inoue Y. et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120. – P. 1229-1239.
70. Wilkinson I.B., Mohammed N.H., Tyrrell S. et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness // Amer. J. Hypertension. – 2002. – Vol. 15. – P. 24-30.
71. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.
72. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients, The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.

Поступила 12.01.2011 г.

Significance of systemic metabolic disturbances in the pathogenesis of essential hypertension and its outcomes

V.N. Kovalenko, T.V. Talayeva, V.A. Shumakov, I.M. Gorbas, I.E. Malinovskaja, V.V. Bratus

The investigation was carried out on three different objects: patients with ischemic heart disease after acute myocardial infarction, persons randomly selected from unorganized city population and spontaneously hypertensive rabbits. The obtained results revealed strict pathogenetic relation between arterial hypertension and systemic metabolic disturbances such as decrease of insulin sensitivity, dyslipidemia, atherogenic and immunogenic modification of blood lipoproteins. The significant metabolic disturbances remained even after successful antihypertensive therapy and normalization of blood pressure. With application of paired correlative analysis it was proved that the combined development of high blood pressure and proatherogenic disturbances of systemic metabolism under essential hypertension was the result of renin-angiotensin system activation, the development of systemic inflammation and oxidative stress. These data show that the role of essential hypertension as the risk factor of atherosclerosis and ischemic heart disease is not limited by high blood pressure and includes accompanying metabolic disturbances, development of pro-oxidative and pro-atherogenic state, blood lipid modification. Thus, solely antihypertensive treatment of patients with essential hypertension without considering accompanying disturbances is not sufficient for preventing appearance and progression of atherosclerosis and ischemic heart disease.