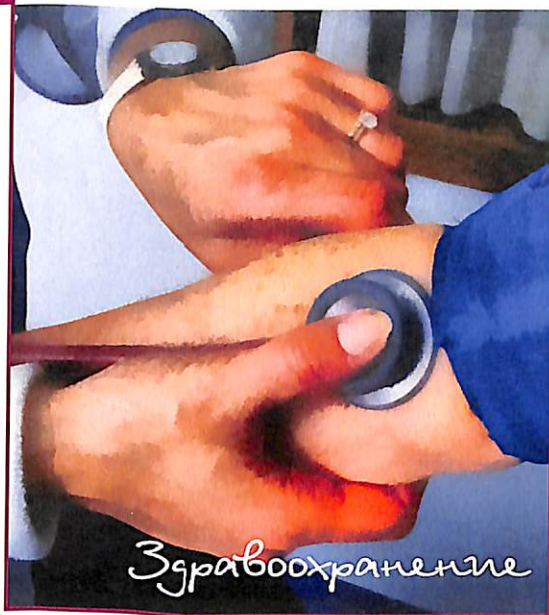


ЭДК 616.12-008
К34

54288

НАУЧНАЯ МЫСЛЬ



В.А. Кельцев

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

(клиника, диагностика, лечение)



УДК 616.12 - 008.

К 34
54288

НАУЧНАЯ МЫСЛЬ

СЕРИЯ ОСНОВАНА В 2008 ГОДУ

В.А. КЕЛЬЦЕВ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

МОНОГРАФИЯ

T

Электронно-
Библиотечная
Система
znanium.com

Москва
ИНФРА-М
2016

Ургенч об. мед. биб-ка
Книга за тел. 54288
не читается
Зав. библ. _____

УДК 616.12-008.331.1(075.4)
ББК 54.10
К34

Ф3
№ 436-Ф3
Издание не подлежит маркировке
в соответствии с п. 1 ч. 2 ст. 1*

Рецензенты:

Вялова А.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ», заслуженный врач РФ.

Муталов А.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», институт последипломного образования.

Кельцев В.А.

К34 Артериальная гипертензия у детей и подростков (клиника, диагностика, лечение): Монография. — М.: ИНФРА-М, 2016. — 157 с., ил. — (Научная мысль).

ISBN 978-5-16-006219-8 (print)

ISBN 978-5-16-103061-5 (online)

В книге представлены вопросы классификации, диагностики, дифференциальной диагностики и диспансерного наблюдения за детьми и подростками, имеющими повышенное артериальное давление. Для врачей практического здравоохранения диагностика, профилактика и тактика ведения больных с данной патологией до настоящего времени остаются непростой задачей. Это обусловлено сложностью патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии, разнообразием ее клинических проявлений, что создает определенные трудности в подборе лечебных мероприятий.

Книга предназначена для врачей общей практики, семейных врачей, педиатров, терапевтов, кардиологов, врачей-интернов, клинических ординаторов, студентов старших курсов.

УДК 616.12-008.331.1(075.4)

ББК 54.10

ISBN 978-5-16-006219-8 (print)

ISBN 978-5-16-103061-5 (online)

© Кельцев В.А., 2013

Подписано в печать 13.11.2015.

Формат 60×90/16. Бумага офсетная. Гарнитура *Times*.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 9,8.

Цена свободная. ППТ20. Заказ № 13483.

ТК 414500-509436-250912

Отпечатано в типографии ООО «Научно-издательский центр ИНФРА-М»

127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1

Тел.: (495) 280-15-96, 280-33-86. Факс: (495) 280-36-29

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивный препарат
АД – артериальное давление
АК – антагонист кальция
АКТГ – адренокортикоидный гормон
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТ – ангиотензин
АТФаза – аденозинтрифосфатаза
ГБ – гипертоническая болезнь
ГК – гипертонический криз
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАО – моноаминооксидаза
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ПОМ – поражение органов-мишеней
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФР – фактор риска
ФЦ – феохромоцитома
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХПН – хронический пиелонефрит
ХС – холестерин
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия является одной из важнейших социально-экономических и медицинских проблем не только из-за широкого распространения, но и того места, которое она занимает в структуре общей смертности. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия любого происхождения остается главным фактором риска ишемической болезни сердца, заболеваний мозга и почек. Значительная распространенность и большое число осложнений, нередко приводящих к стойкой утрате трудоспособности у лиц молодого возраста, объясняют огромный интерес к этому заболеванию во всем мире.

Многочисленные исследования «истоков» артериальной гипертензии у взрослых определили прогностическую роль показателей артериального давления у детей в пубертатном возрасте. Еще в 1954 г. А.Л. Мясников писал: «Корни гипертонической болезни уходят, по-видимому, в тот возрастной период, в котором более всего формируется характер человека, его высшая нервная деятельность». Е.И. Чазов справедливо подчеркивает, что истоки гипертонической болезни следует искать в подростковом и юношеском возрасте, когда закладываются основы характера человека, его привычки, формируется режим жизни.

Большой вклад в развитие учения о гипертонической болезни в педиатрии внесли М.Я. Студеникин, Р.А. Каложная, Л.А. Антонова и Е.А. Надеждина.

Сегодня сердечно-сосудистая патология (ишемическая и гипертоническая болезни, названные «болезнями цивилизации») занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения в экономически развитых странах. Показатели смертности мужчин в возрасте 35–70 лет в различных странах отчетливо демонстрируют, что в настоящее время показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний России выше по сравнению с другими странами и составляют 1035 на 100 тыс. населения. Наиболее низкие показатели смертности зафиксированы в Японии – 234; в США и Германии этот показатель занимает промежуточное место, соответственно составляя 476 и 499 на 100 тыс. мужского населения, что в 2 раза ниже, чем в России. Согласно данным федеральной программы по профилактике и лечению АГ в России за один год от болезней системы кровообращения умирают более 1 млн человек (1 млн 155 тыс. человек – в 1995 г.) и большинство из них – в трудоспособном возрасте.

Артериальная гипертензия является основным фактором риска ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности, заболеваний головного мозга, что подтверждено результатами крупномасштабных эпидемиологических исследований.

Большинство ученых разделяют мнение о том, что условия для возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых имеются уже в детском и подростковом возрасте. Недостаточная эффективность профилактических программ у взрослых диктует необходимость поиска новых превентивных мероприятий и их смещения в более ранние возрастные периоды.

Проблема профилактики и лечения артериальной гипертензии у детей и подростков занимает приоритетное положение в детской кардиологии. Это связано с высокой распространенностью заболевания, регистрируемого у 8–25% школьников, а также с возможностью трансформации артериальной гипертензии в ишемическую и гипертоническую болезни, которые становятся основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения. Артериальное давление остается повышенным у 33–42% подростков, у 17–25% артериальная гипертензия приобретает прогрессирующее течение, т.е. у каждого третьего ребенка с данным заболеванием в дальнейшем возможно формирование гипертонической болезни. Важно подчеркнуть, что профилактика и лечение артериальной гипертензии у детей более эффективны, чем у взрослых.

Глава I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальной гипертензией (АГ) страдают в нашей стране около 30 млн человек, ежегодно выявляется до 0,5 млн новых больных, а 30–40% пациентов даже не знают о своем заболевании. Для определения огромных потерь потенциальной жизни от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в статистике используется показатель «доли утраченных человеко-лет». Эти потери составляют 19 млн человеко-лет для ишемической болезни сердца (ИБС) и почти 15 млн человеко-лет от цереброваскулярных осложнений, основной причиной которых становится АГ.

Артериальное давление (АД), как и другие показатели, повышается с возрастом ребенка, наиболее быстро возрастая в грудном возрасте (на 1 мм рт. ст. в месяц). У детей в возрасте от 1 года до 5 лет показатели АД практически не меняются, а с 6-летнего возраста до периода полового созревания вновь увеличиваются с годами. Более значительно возрастают значения систолического АД (САД). Этот показатель с рождения до 20 лет увеличивается в среднем на 2 мм рт. ст. в год у мальчиков, а у девочек – на 1 мм рт. ст. Диастолическое АД (ДАД) повышается в меньшей степени: в среднем на 0,5 мм рт. ст. в год и в подростковом возрасте (13–17 лет) практически не меняется.

Уровень АД определяет не столько возраст, сколько рост ребенка. Сопоставление показателей возраста и роста позволяет избежать недооценки значений АД у детей с низким ростом, и, напротив, при высоком росте ребенка не допустить гипердиагностики АГ. В возрасте 5–14 лет исчезает связь между величинами роста и АД у детей с низким ростом, но возрастает корреляция с массоростовыми индексами (соотношением массы тела в килограммах и длины тела в метрах).

В возрасте 10–13 лет САД, как правило, выше у девочек, после 13 лет – у мальчиков. При одинаковом возрасте наиболее высокий уровень АД отмечается у менструирующих девочек. Нормы АД также зависят от национальных особенностей и климатических зон – они несколько выше у детей, проживающих в южных районах, по сравнению с детьми из северных зон. Однако с учетом сроков полового созревания в различных климато-географических зонах уровни АД близко совпадают.

Распространенность АГ среди детей и подростков, по данным различных авторов, значительно варьирует и составляет от 1 до 14% всех детей (А.А. Александров, 1997).

Такая вариабельность данных зависит и от оценки измерений, выбранных критериев АГ (единые критерии или центильные с использованием 90-го или 95-го центиля кривой распределения АД в данной популяции).

У детей 1-го года жизни АГ практически не встречается, за исключением симптоматической гипертензии, связанной с тромбозом почечной

вены, коарктацией аорты или заболеванием надпочечников. АГ у детей в возрасте 1 года идентифицируют только по уровню САД.

В дошкольном возрасте первичная АГ практически не выявляется, а повышение АД имеет вторичный симптоматический характер, в связи с чем необходима своевременная диагностика заболевания, вызвавшего повышение АД. В нашей стране широкие популяционные исследования уровня АД у детей в возрасте от 1 года до 7 лет не проводились. В связи с этим отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности АГ в раннем и дошкольном возрасте. Тем не менее рядом западных исследователей предложены отрезные точки АД, соответствующие 95-му и 99-му центилям у детей раннего и дошкольного возраста. Уровень АД, превышающий эти значения, следует расценивать как АГ.

Устойчивость показателей АД дает возможность прогнозировать, насколько значения повышенного АД, выявленного у детей и подростков, могут быть пролонгированы у взрослых. Информацию об устойчивости уровня АД дают длительные (проспективные) исследования.

При наблюдении за уровнем АД у более 6600 детей в течение 6 лет с интервалом в 2 года установлена низкая устойчивость его показателей. Коэффициент устойчивости (корреляция между значениями АД во время первого и последующих измерений) для САД составил 0,25, для ДАД – 0,18. В связи с этим однократное повышение АД нельзя рассматривать как АГ и фактор риска (ФР) ишемической болезни сердца (ИБС), необходимо наблюдение в динамике. При сравнении уровня АД, измеренного в 9 лет и 30 лет, отмечена устойчивость САД только у мужчин; устойчивость ДАД отсутствовала у обоих полов.

В то же время при 10-летнем наблюдении за детьми с АГ коэффициент устойчивости оказался значительно выше, составив для САД 0,32, а для ДАД – 0,53.

При наблюдении за естественным течением ювенильной АГ в течение 33 лет спонтанная нормализация АД отмечена лишь в 25% случаев. Таким образом, имеет место диссоциация между низкой устойчивостью нормальных значений АД и более высокой устойчивостью повышенных его показателей. Именно поэтому обязательно длительное диспансерное наблюдение за детьми с повторяющимися у них подъемами АД с целью профилактики развития АГ и ее трансформации в гипертоническую болезнь (ГБ).

1.2. ЭТИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Причины АГ в порядке их относительной частоты в различных возрастных периодах представлены в табл. 1. У детей дошкольного возраста АГ симптоматична, эссенциальная АГ появляется в школьном возрасте, а к подростковому возрасту становится доминирующей.

Таблица 1

Наиболее частые причины возникновения артериальной гипертензии в различных возрастных периодах

До 1 года	1–6 лет	7–12 лет	Подростки
Тромбоз почечных артерий или вен Стеноз почечных артерий Врожденные аномалии почек Коарктация аорты Бронхолегочная дисплазия	Стеноз почечных артерий Паренхиматозные заболевания почек Опухоль Вильмса Нейробластома Коарктация аорты Опухоль надпочечников (кортикостерома) Болезнь Иценко–Кушинга (аденома гипофиза) ФЦ Узелковый периартериит	Паренхиматозные заболевания почек Реноваскулярная патология Коарктация аорты Эссенциальная АГ Болезнь и синдром Иценко–Кушинга ФЦ Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу) Узелковый периартериит	Эссенциальная АГ Паренхиматозные заболевания почек Реноваскулярная АГ Врожденная дисфункция коры надпочечников, гипертоническая форма ФЦ Синдром Иценко–Кушинга Узелковый периартериит

Примечание. ФЦ – феохромоцитома.

Факторы, определяющие уровень АД у детей, многообразны. Условно их можно разделить на эндогенные – наследственность, масса, рост, личностные особенности и экзогенные – диета, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение.

Наследственная предрасположенность. На значение наследственности в патогенезе АГ указывают следующие факты:

– высокая корреляция АД у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными. Это позволило установить, что различия в уровнях системного АД у человека на 30–60% определяются генетическими факторами (S. Nagar, 1996);

– более высокие величины АД у детей с отягощенной наследственностью по ГБ по сравнению с детьми здоровых родителей.

Пока не обнаружено гена или генов, ответственных за возникновение ГБ. Наибольший прогресс в понимании роли наследственной предрасположенности к АГ достигнут при изучении генотипов ренин-ангиотензиноподобной системы (РААС).

Ген ангиотензиногена определяет уровень ангиотензина I (АТ I). Определено участие гена ангиотензиногена в формировании профиля РААС. Молекулярный вариант гена ангиотензиногена располагается на хромосоме 1.

Ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяет образование из АТ I и II. Ген АПФ может быть представлен длинными и короткими аллелями (так называемый Insertion/Deletion полиморфизм). DD-

генотип расценивается как независимый ФР развития эссенциальной гипертензии. Наивысший уровень экспрессии гена АПФ свойствен эндотелию мелких мышечных артерий и артериол. Экспрессия гена АПФ резко повышена у внезапно умерших с АГ.

В настоящее время признан полигенный характер наследования АГ. В пользу этого свидетельствуют следующие факты:

– высокая распространенность АГ у детей в семьях со стойким повышением АД;

– повышенный уровень АД и больший риск формирования ГБ у членов одной семьи при наличии трех и более лиц с АГ;

– высокая частота стабильной АГ среди sibсов (брат или сестра больного) и родителей пробандов (больных) (в 3–4 раза выше по сравнению с популяционной);

– клинический полиморфизм АГ у детей и подростков;

– большая заболеваемость АГ среди sibсов мальчиков, более тяжелое течение заболевания с кризовыми состояниями;

– конкордантность по ГБ у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными выше в 2–3 раза;

– зависимость риска заболевания sibса от возраста, в котором заболел пробанд: чем раньше заболевание проявлялось у пробанда, тем выше риск sibса;

– вероятность повышения АД в препубертатном возрасте при наличии АГ у обоих родителей.

Выявлена ассоциативная связь АГ с носительством генов гистосовместительности HLA A11 и B22. Получены данные, указывающие, что генетические факторы определяют до 38% фенотипической изменчивости САД и 42% – ДАД. Генетические факторы не всегда приводят к развитию ГБ; влияние эффекта генов на уровень АД в значительной мере модифицируется такими факторами, как стресс, повышенное потребление поваренной соли, алкоголя, ожирение, низкая физическая активность. Более того, на уровне клеток и тканей прогипертензивные эффекты генетических факторов могут ослабляться физиологическими механизмами, обеспечивающими стабильность уровня АД: каликреин-кининовая система.

Значительный вклад в поддержание оптимального уровня ДАД и САД вносят средовые факторы.

Особенности неонатального периода. Неблагоприятная окружающая среда в период внутриутробного развития и преждевременное рождение являются ФР развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности АГ. Обратная связь между уровнем АД и массой тела при рождении также доказана в проспективных исследованиях с участием детей и взрослых.

Потребление поваренной соли – один из основных экзогенных факторов, влияющих на уровень АД. В популяциях, где в пищу добавляют меньше соли, отмечается менее значительное повышение уровня АД с возрастом и его средние показатели также ниже по сравнению с популяциями, где люди добавляют в пищу больше поваренной соли.

Высказано предположение, что ГБ – это расплата человечества за чрезмерное употребление поваренной соли, которое почки человека не в состоянии вывести. Регуляторные системы организма повышают системное АД, чтобы за счет его повышения в почечных артериях увеличить экскрецию ионов натрия, потребляемых с пищей в чрезмерных количествах.

У лиц, предрасположенных к развитию ГБ, нарушена ауторегуляция почечного кровотока и клубочковой фильтрации, которая в норме контролируется юкстагломерулярным аппаратом. При увеличении поступления ионов хлора к дистальным канальцам в области плотного пятна уменьшается сопротивление приносящих афферентных артериол. Это ведет к увеличению скорости клубочковой фильтрации и в конечном счете – к увеличению экскреции избытка ионов натрия и хлора из организма.

Нарушение тубулогломерулярного механизма ауторегуляции почечного кровообращения приводит к тому, что хлорид натрия задерживается в организме и способствует повышению АД. Нарушение почечной экскреции натрия у пациентов с ГБ может быть результатом наследственного дефекта транспорта ионов через эпителиальные клетки почечных канальцев. Для предупреждения задержки ионов натрия в организме происходит повышение системного АД и, следовательно, почечного перфузионного АД.

Обнаружена обратная связь между числом нефронов в организме и значениями системного АД. Число нефронов определяется во время внутриутробного развития и зависит от количества белка, потребляемого матерью (чем меньше белка, тем меньше нефронов у плода). К развитию ГБ предрасположены лица с врожденной олигонефропатией, которая чаще наблюдается у детей с низкой массой тела при рождении, в связи с чем она рассматривается как ФР возникновения АГ (Н. Mackenzie, 1996).

В то же время чувствительность к солевой нагрузке относится к генетически детерминированным признакам. Известна связь АГ с метаболизмом натрия. Повышенный уровень внутриклеточного натрия отражает высокий риск развития АГ.

Таким образом, чрезмерное потребление поваренной соли с пищей – один из главных факторов возникновения и поддержания АГ у лиц с нарушенной экскрецией ионов натрия.

Существует обратная зависимость между содержанием в организме ионов калия, кальция, магния и уровнем АД.

• Белки, жиры, углеводы, пищевые волокна. Преобладание в рационе овощей, фруктов, рыбы, куриного мяса, ограничение употребления насыщенных жиров, продуктов с высоким содержанием холестерина (ХС) и сладостей способствуют снижению АД.

• Кофе. Прессорный эффект кофеина проходит через несколько часов после употребления кофе. Среди людей, выпивающих от 1 до 5 чашек кофе в день, АГ развивается в три раза чаще, чем среди тех, кто не употребляет кофе вообще. Кофеин вызывает у мужчин с повышенным АД увеличение ДАД на 8 мм рт. ст., а с нормальным АД – на 3 мм рт. ст.

• Алкоголь. Употребление алкоголя (как острое, так и хроническое) прямо коррелирует с уровнем АД. Зависимость между употреблением алкоголя и распространенностью АГ имеет вид J-подобной кривой. Частота развития АГ наименьшая среди лиц, употребляющих алкоголь от случая к случаю, и постепенно повышается в соответствии с количеством ежедневно употребляемых алкогольных напитков.

Физическая активность. У людей, ведущих малоподвижный образ жизни, риск возникновения АГ на 20–50% выше, чем у физически активных. Физические нагрузки при выполнении профессиональных обязанностей способствуют повышению АД, а физическая активность в часы досуга – наоборот. Регулярные аэробные физические нагрузки – достаточно эффективный способ нелекарственного лечения при АГ.

Современному обществу свойствен малоподвижный образ жизни: уровень физической активности почти у 70% мужчин и женщин всех возрастных групп ниже минимально допустимого, что негативно влияет на здоровье – все они имеют повышенный риск развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ).

В последнее время физическая активность в свободное от работы время становится все более популярной – исследования показывают достоверное увеличение удельного веса взрослого населения, регулярно занимающегося физкультурой и спортом. Однако лишь около 20% населения имеет уровень физической активности, рекомендуемый для улучшения функционирования сердечно-сосудистой системы.

При выборе и назначении профилактических тренировочных программ следует сосредоточить внимание на четырех основных моментах.

Оптимальна частота физических нагрузок 5 раз в неделю. Длительность тренировки – от 30 до 60 мин, причем на вводную часть следует отводить 5–10 мин, на основную – 20–40, на заключительную – 5–10 мин. Чем старше человек и чем менее он тренирован, тем важнее вводная часть.

Для большинства взрослых людей интенсивность субмаксимальной физической нагрузки, рекомендуемой для повышения тренированности, отвечает частота пульса, рассчитываемая по формуле:

$$\text{Частота пульса} = (220 - \text{возраст человека, лет}) \times 0,7.$$

Интенсивность нагрузки во время вводной и заключительной частей должна быть вдвое меньше.

Рекомендуются аэробные физические упражнения – ходьба в быстром темпе, езда на велосипеде, подъем по ступенькам, работа в саду, бег трусцой, плавание, гребля, катание на коньках и лыжах, танцы.

Табакокурение. Курение сигарет, сигар, трубок, жевание или нюхание табака, а также пассивное или вынужденное курение значительно влияет на уровень заболеваемости и преждевременной смертности.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что степень риска возникновения различных заболеваний зависит как от количества выкуренных сигарет, так и от длительности курения.

Табакокурение негативно отражается на состоянии здоровья человека; с ним связано 30–40% всех случаев смерти вследствие ИБС. Эта вредная

привычка значительно повышает смертность от мозгового инсульта и атеросклероза. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии у курящих вдвое выше, чем у некурящих. Никотин резко повышает АД: уже на 1-й минуте после выкуривания сигареты САД повышается на 15 мм рт. ст., а на 4-й – на 25 мм рт. ст.

Мозговой инсульт и ИБС у курящих людей развиваются в 2–3 раза чаще, чем у некурящих при одинаковых уровнях АД.

При сочетании курения с повышенными АД и уровнем ХС в крови в сочетании с низкой физической активностью увеличивается риск развития ССЗ и их осложнений. Так, у курящих и принимающих пероральные контрацептивы женщин риск развития цереброваскулярных заболеваний (инсульт и особенно субарахноидальное кровоизлияние) в 20 раз выше, чем у некурящих.

Распространенность курения во многих странах Европы достаточно высока. При этом если уровень курения среди мужчин ряда северных и западных стран Европы снижается, то в определенных возрастных группах, особенно среди женщин молодого возраста, распространенность его повышается. Отмечается значительное увеличение частоты курения в странах Центральной и Восточной Европы и СНГ.

Нерациональное питание. Развитие многих заболеваний обусловлено несбалансированным питанием – чрезмерным употреблением животных (насыщенных) жиров, продуктов с высоким содержанием ХС, рафинированного сахара, поваренной соли, алкоголя и недостаток в рационе полиненасыщенных жирных кислот, сложных углеводов и клетчатки, витаминов и минералов.

Употребление продуктов с высоким содержанием ХС обуславливает повышение его уровня в крови, что ведет к атеросклерозу и агрегации тромбоцитов, которые способствуют развитию ИБС, инсульта, заболеваний периферических артерий. Большое значение придается количеству употребляемых соли, пищевых продуктов, в состав которых входят сложные углеводы и пищевая клетчатка.

Ожирение повышает риск развития ряда заболеваний (инсулиннезависимый сахарный диабет – СД, ГБ, мозговой инсульт, некоторые виды рака и др.).

Повышенное содержание холестерина в крови. Повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является ФР развития ИБС, а обратная зависимость между содержанием ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и частотой развития ИБС свидетельствует об их защитных свойствах. Повышенный уровень ХС в крови указывает на высокую вероятность риска возникновения ИБС.

Канадской конференцией по вопросам ХС в качестве стандартов были предложены следующие его уровни:

- желательный (менее 5,2 ммоль/л);
- умеренно повышенный (5,2–6,4 ммоль/л);
- значительно повышенный (более 6,5 ммоль/л);
- целевой – стойкая концентрация общего ХС ниже 5 ммоль/л.

Повышенный уровень ХС в крови относится к основным ФР развития ИБС. Эпидемиологические исследования, проведенные на основе данных длительных наблюдений, доказали, что частота новых случаев возникновения ИМ и смерти вследствие ИБС выше среди лиц с более высоким уровнем ХС в крови. Смертность вследствие ИБС увеличивается вдвое с повышением уровня ХС от 5,2 до 6,5 ммоль/л и втрое – при уровне ХС от 7,8 ммоль/л и выше.

Общий риск развития ИБС значительно возрастает при сочетании повышенного уровня ХС с курением, ожирением, СД и нарушенной толерантностью к глюкозе.

Реже ИБС наблюдается в тех странах, где в популяции средний уровень ХС в крови низкий, и чаще там, где он превышает 5,2 ммоль/л.

Снижение уровня ХС в крови может способствовать уменьшению риска развития сердечно-сосудистой патологии. Однако считают, что у женщин, в частности в период, предшествующий менопаузе, повышенный уровень ХС является незначительным ФР ИБС. Нет также общепринятой точки зрения относительно нормального содержания ХС в крови детей.

У пациентов с ИБС и другими заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, повышенный уровень ХС регистрируется чаще, чем в общей популяции. Так, например, распространенность гиперхолестеринемии в украинской популяции составляет 25,1% среди мужчин и 21,2% среди женщин.

Основное внимание следует уделять определению уровня атерогенных ЛПНП. Для этого проводят лабораторные исследования содержания общего ХС, триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПВП, а затем по формуле Фридвальда подсчитывают уровень ХС ЛПНП.

Выделяют следующие уровни ХС ЛПНП:

- желательный – менее 3,36 ммоль/л;
- умеренно повышенный – 3,36–4,11 ммоль/л;
- значительно повышенный – 4,12 ммоль/л и более.

Уровень ХС в крови желательно определять каждые 5 лет, а лицам с высоким риском заболевания – по назначению врача. К группе риска относятся пациенты:

- с клиническими проявлениями ИБС либо СД;
- без проявлений ИБС, имеющие два или более ФР (АГ, СД, курение, ожирение);
- в возрасте до 50 лет с ксантомами;
- с указанием в анамнезе на преждевременную смерть членов семьи в возрасте до 50 лет вследствие ИБС или ИМ;
- без симптомов заболевания, с семейной гиперхолестеринемией более 7,8 ммоль/л;
- с уровнем ХС выше 6,5 ммоль/л.

Таким пациентам, как правило, требуется лекарственное лечение, направленное на устранение гиперлипидемий.

Масса тела. Практически во всех эпидемиологических исследованиях выявлено наличие тесной связи между уровнем АД и массой тела. У лиц с

более высокой массой тела значения АД достоверно выше, чем у людей с нормальной массой, а 50% детей с избыточной массой тела имеют повышенное САД и ДАД.

Для выявления детей с избыточной массой тела используют толщину кожной складки на плече, животе, массоростовые индексы Кетле, Коула и др. Детей со значениями индекса Кетле, превышающими 90-й центиль кривой распределения, оценивают как имеющих избыточную массу тела, 99-й центиль – как ожирение.

Избыточная масса тела – распространенное явление в детской популяции. При обследовании школьников в возрасте 7–17 лет дети с избыточной массой тела составили 25,8%. В американской популяции масса тела на 29% выше идеальной встречается у 15,6% детей в возрасте 10–15 лет. При этом отмечена тенденция к увеличению с возрастом распространенности избыточной массы тела. Так, если в возрасте 6 лет масса тела, превышающая идеальную на 20%, встречается у 2% детей, то к 14–18-му году жизни – у 5%. Коэффициент устойчивости показателей массы тела при динамическом наблюдении в течение 6 лет составляет 0,6–0,8. Следовательно, регуляторный контроль за массой тела у детей лежит в основе профилактики развития ожирения у взрослых. Уменьшение массы тела сопровождается снижением АД (рис. 1).

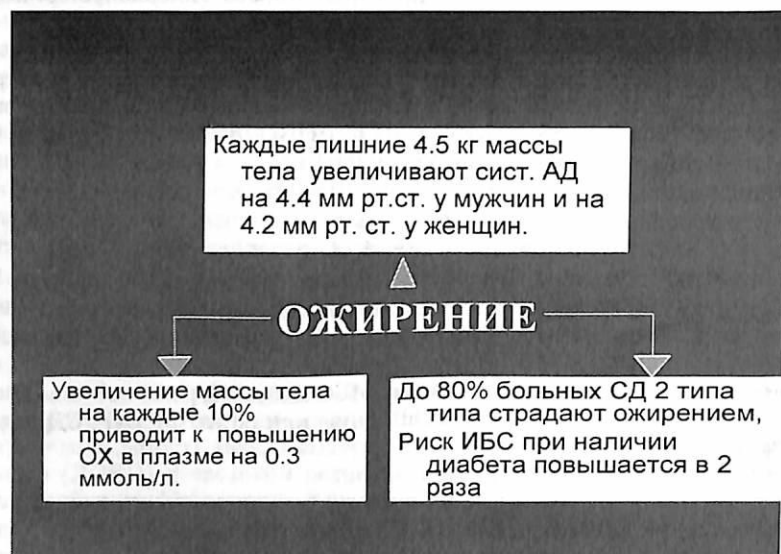


Рис. 1. Ожирение – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Избыточная масса тела ассоциируется с повышенным плазматическим уровнем ТГ и снижением содержания ХС ЛПВП, повышенным содержа-

нием натошак глюкозы и иммунореактивного инсулина в крови, снижением толерантности к глюкозе. Сочетание этих показателей с АГ классифицируется как метаболический вариант гипертензии – «метаболический квартет». Недостаточность инсулиновых рецепторов клеточных мембран – генетическая причина гиперинсулинемии, гипергликемии и дислипидемии, а также значимый ФР АГ и ожирения. Основной патогенетический механизм синдрома «метаболический квартет» представляет высокая ассимиляция глюкозы клеткой. У таких пациентов метаболические сдвиги в углеводном обмене в сочетании с дислипидемией способствуют раннему и ускоренному развитию атеросклероза (рис. 2).



Рис. 2. Метаболический синдром

На повышенную частоту избыточной массы тела оказывает влияние недостаточный уровень физической активности. Нужно с осторожностью, особенно применительно к мальчикам, подходить к утверждению о наличии избыточной массы тела у подростка, поскольку ее увеличение может происходить не за счет жировой ткани, а за счет мышечной массы. Для точного определения наличия или отсутствия ожирения, кроме весоростовых показателей можно учитывать величины кожных складок, хотя их измерение трудно поддается стандартизации.

Однако не только избыточная, но и низкая масса тела ассоциируется с повышенным уровнем АД. Так, 5-летнее наблюдение за детьми с уровнем АД выше 95-го центиля показало, что наиболее высокий коэффициент устойчивости повышенного ДАД имели дети в подгруппе с низкой массой тела.

Масса тела при рождении также оказывает влияние на уровень АД. Низкая масса тела при рождении сопряжена с подъемами АД в подростковом возрасте (Е. Lurbe, 1996).

В практических целях наличие и степень ожирения определяют с помощью индекса массы тела (ИМТ), вычисляемого по формуле:

$$ИМТ = \frac{\text{масса тела(кг)}}{\text{рост(м)}^2}$$

ИМТ и связанный с ним относительный риск для здоровья оценивают по следующей шкале (ВОЗ, 1998):

- менее 18,5 – дефицит массы тела, возможно, обусловлен проблемами со здоровьем;
- 18,5–24,9 – оптимальный уровень для большинства людей;
- 25–29,9 – избыточная масса тела;
- 30–39,9 – ожирение 1–2-й степени, связанное с риском для здоровья;
- 40 и выше – ожирение 3-й степени, имеющее серьезные последствия для здоровья.

Ожирение – основной фактор повышения уровня атерогенных ЛПНП и ассоциируется с низким уровнем ЛПВП. Среди лиц с избыточной массой тела повышенный уровень ХС отмечается в 2,1 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела.

При ИМТ выше 27 вероятность повышения ДАД вдвое больше, чем при ИМТ 20–22, и втрое больше, если ИМТ превышает 30. Риск развития ССЗ повышается с увеличением массы тела, хотя может пройти много лет, прежде чем проявятся неблагоприятные для здоровья последствия ожирения.

Проведенные эпидемиологические исследования выявили высокую (29,7%) распространенность избыточной массы тела среди женщин, которая в два раза выше, чем у мужчин (14,8%). Распространенность ИБС, ГБ и нарушений липидного обмена в 1,5–2,0 раза выше среди людей с избыточной массой тела.

Психоэмоциональное напряжение. Достаточно долго представление о развитии ГБ объяснялось с позиции нейрогенной теории Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова. Ее основу составляет концепция о центральной дисрегуляции вегетативного отдела нервной системы с повышением активности симпатико-адреналового звена. Сегодня имеется достаточно клинических и экспериментальных данных, позволяющих считать, что в возникновении и течении АГ большое значение имеют психоэмоциональные факторы.

Повышенная эмоциональная чувствительность и ранимость приводят к развитию синдрома дезадаптации. Действие стрессора преломляется через оценку его влияния на личность и зависит от психологических особенностей, доминирующих мотивов устремлений деятельности. Не абсолютная сила стрессора, а социально-личностное отношение к нему подростка определяет возникновение эмоционального напряжения.

В условиях стрессовой ситуации большое значение имеет поддержка друзей, родителей и близких, а при ее отсутствии стрессовая ситуация усугубляется. Это ассоциируется с подъемами АД, в большей степени диастолического.

При психоэмоциональном напряжении раздражение сначала воспринимается сенсорными рецепторами, импульс поступает к гипоталамическим структурам мозга, которые являются как вегетативным, так и эмоциональным центром, ответственным за активацию симпатической нервной системы. Во второй нейро-гуморальной фазе в обеспечение психоэмоционального напряжения включаются гуморальные звенья, главными из которых являются гормональные системы гипофиз–надпочечники и ренин-ангиотензин-альдостероновая. На уровне гипоталамо-ретикулярных структур происходит формирование так называемого застойного очага возбуждения. Психоэмоциональное напряжение сопровождается психологическими и вегетативными проявлениями. Активация симпатико-адреналовой системы – неспецифический компонент адаптационной реакции – ведущий фактор прессорной реакции; при этом большое значение имеет проявление сердечно-сосудистой гиперреактивности с нарастанием общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Выявлена разная степень устойчивости к стрессу. Так, в экспериментальных исследованиях на животных (крысы) были выведены устойчивые и предрасположенные к стрессу группы, причем последние не могли адаптироваться к стрессовой ситуации и погибали при явлениях острой сердечной недостаточности с массивными некрозами в миокарде. Устойчивость сердечно-сосудистой системы к стрессу во многом детерминирована генетически, что определяется избирательным распределением биогенных аминов, соотношением адрено-, холино- и серотонинергических медиаторных систем в структурах мозга, а также чувствительностью адренорецепторов к катехоламинам.

Одним из наиболее важных факторов, способствующих формированию психоэмоционального возбуждения и развитию АГ, является особый тип эмоциональных переживаний и поведенческих особенностей, выделенный М. Friedman, Н. Rosenman (1959) как тип А-поведения, или «стресс-коронарный профиль». Тип А-поведения относят к независимым ФР ишемической и ГБ. Классическими психологическими характеристиками типа А-поведения являются жажда соревнования, тревожное чувство недостатка времени, агрессивность, враждебность, целеустремленность и стремление к лидерству. Для подобных людей также характерна высокая степень контроля над поведением в ситуациях, угрожающих нежелательным исходом, они прикладывают максимум усилий для выполнения работы и подавления усталости при интересном для них соревновании. Дети типа А-поведения обычно раздражительны в условиях стресса и агрессивны во время игры. Ведущими психологическими характеристиками, обеспечивающими патогенетическое значение типа А-поведения для возникновения ИБС и АГ, являются скрытая враждебность и гнев, особенно у лиц, склонных к аффективным реакциям, но в силу поведенческих особенностей привыкших его сдерживать.

Ургенц обл. мед. биб-ка
Книга за № 54188
не числится
Зап. библ.

Тип А-поведения характеризуется более частыми повреждающими изменениями эндотелия сосудов и, по данным проспективного наблюдения за подростками с 13 лет и до 27-летнего возраста, является достаточно устойчивой характеристикой с коэффициентом устойчивости 0,41.

Тип А-поведения чаще встречается у мальчиков, для них характерны такие наиболее важные его компоненты, как агрессия и жажда соревнования, ответственные за развитие сердечно-сосудистой патологии. У юношей по сравнению с девушками эмоциональное напряжение ассоциируется с большим выбросом катехоламинов.

Для манифестации типа А-поведения необходимо сочетание наследственной предрасположенности с влиянием средовых факторов. Значение наследственных факторов в формировании типа А-поведения показано при обследовании ди- и монозиготных близнецов.

Большое значение на формирование типа А-поведения оказывают социально-экономические факторы: он чаще встречается среди среднеобеспеченных классов, для которых характерны высокие жизненные цели, чем в группах с низким социально-экономическим статусом.

1.3. ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

По определению академика П.К. Анохина, АД у человека определяется комплексом различных факторов, составляющих функциональную систему. Эта система поддерживает постоянство кровяного давления по принципу саморегуляции.

Более чем в 90% случаев АГ с помощью существующих инструментальных и биохимических методов не удастся обнаружить специфическую причину заболевания. Тем не менее не вызывает сомнения, что при ГБ повышение АД связано со сложным взаимодействием генетических и психосоциальных факторов, а также дезадаптацией физиологических механизмов.

Нарушения механизмов ауторегуляции центральной гемодинамики. В норме существуют механизмы ауторегуляции, поддерживающие равновесие между сердечным выбросом и ОПСС. Так, при увеличении сосудистого выброса во время физической нагрузки ОПСС снижается и, напротив, при повышении ОПСС происходит рефлекторное снижение сердечного выброса (рис. 3).

При ГБ механизмы ауторегуляции нарушены и возникает несоответствие между сердечным выбросом и ОПСС. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе этого процесса, изложены Т. Карлан (1998). На ранних стадиях ГБ обнаруживается повышение сердечного выброса, тогда как ОПСС может быть нормальным или лишь несколько повышенным. По мере прогрессирования заболевания, стабилизации системного АД на высоких уровнях ОПСС неуклонно повышается.



Рис. 3. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Системное АД начинает повышаться при истощении антигипертензивных гомеостатических механизмов либо при чрезмерном усилении вазоконстрикторных и антинатрийуретических нейрогуморальных систем (АТ II, норадреналин, эндотелин-1, инсулин и др.). Среди антигипертензивных гомеостатических механизмов важное значение имеют:

- почечная экскреция ионов натрия;
- барорецепторы аорты и крупных артерий;
- активность калликреин-кининовой системы;
- высвобождение ионов допамина, натрийуретических пептидов А, В, С;
- простагландины E2 и I2;
- оксид азота;
- аденомедулин;
- таурин.

Нарушения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ренин-сериновая протеаза – фермент, синтезируемый в юктагломерулярном (около клубочковом) аппарате почек; он образуется и в клетках других органов, в частности коры надпочечников. На секрецию ренина влияют снижение АД, дефицит натрия в организме, калликреин, эндорфины, β-адренергическая стимуляция, вазодилататоры.

Ренин расщепляет молекулу белка ангиотензиногена, превращая его в ангиотензиноген I. Этот декапептид биологически не активен, но после воздействия АПФ становится активным октапептидом, который получил название АТ II. АПФ выделяется клетками легких и кровеносных сосу-

дов. Подавление его активности достигается с помощью препарата, ингибирующего АПФ, что используется для диагностики и лечения АГ. Ангиотензиноген-ферментная система АПФ полиморфна, т.е. различна генетически.

АТ II оказывает воздействие на АД: он непосредственно вызывает сжатие сосудов – вазоконстрикцию и, кроме того, стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Под влиянием этого повышается реабсорбция натрия в клетках почечных канальцев с последующим увеличением объема циркулирующей плазмы и повышением АД. Мощным средством, ингибирующим секрецию альдостерона, служит предсердный натрийуретический фактор (рис. 4).



Рис. 4. Формирование артериальной гипертензии

Повышенная активность РААС в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе ГВ. В эпидемиологических исследованиях показано, что уровень ренина плазмы является независимым прогностическим фактором течения АГ, и его высокий уровень сравнительно с низким в 6 раз увеличивает риск осложнений ГВ (рис. 5, 6).

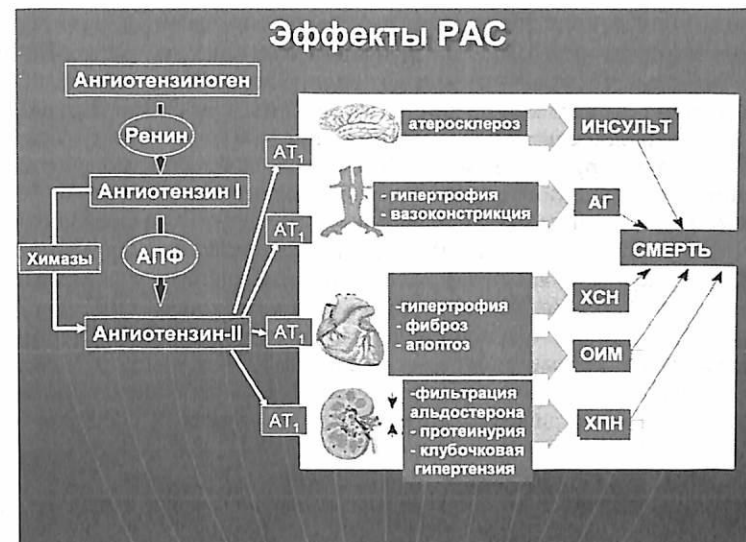


Рис. 5. Эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы



Рис. 6. Наиболее часто поражаемые органы при артериальной гипертензии

Показатели артериального давления у здоровых детей. Этот вопрос наиболее сложен ввиду трудности разграничения нормы и болезни, интерпретации «случайных» показателей АД. Опыт массовой диспансе-

ризации, эпидемиологических исследований подтверждает клиническую значимость показателей АД, установленных по рекомендациям ВОЗ: ребенок перед определением АД должен сидеть спокойно не менее 5–10 мин, АД измеряют в положении пациента сидя, на правой руке, трехкратно. У детей с окружностью правого плеча более 20 см используют манжеты 13×26 см, при окружности менее 20 см – 9×17. САД фиксируют при появлении 1-й фазы Короткова, ДАД – при исчезновении тонов (5-я фаза). В норме на плечевых артериях разница АД не должна составлять более 10 мм рт. ст.; на ногах АД на 20–30 мм рт. ст. выше, чем на руках.

Многофакторный анализ, проведенный на основании данных Международного кооперативного исследования по ювенильной АГ, показал, что длина, масса тела и частота сердечных сокращений (ЧСС) – наиболее значимые независимые переменные, вносящие вклад около 20% в вариацию уровня САД как у мальчиков, так и у девочек. Не так велик, но все же существен вклад данных признаков в показатели ДАД. Показана также связь низкой физической активности детей (занятия спортом не более чем по обязательной школьной программе) с повышенным АД.

Проведенные эпидемиологические изучения влияния перечисленных факторов (масса тела и рост, ЧСС, физическая активность) на АД объясняют только 10–12% его изменчивости. Неучтенные признаки – наследственная обусловленность функционирования центральной и вегетативной нервной системы в сочетании с факторами окружающей среды (конфликты, перенапряжение и т.д.) обуславливают 80–90% изменчивости АД. Эпидемиологические исследования установили однотипность АД у членов одной семьи, особенности их показателей у детей и их матерей. Чем тяжелее гипертензия, особенно диастолическая, тем отчетливее проявляется ее наследственная зависимость.

Кроме перечисленных факторов, на АД влияют климатогеографические и метеорологические факторы – температура, давление, методы и условия его измерения, социальные условия и личностные особенности. В связи с этим понятен скепсис некоторых врачей по отношению к «случайным» показателям АД. Безусловно, при повторных измерениях число детей с повышенным АД уменьшится, но это не должно умалять значения разовых обследований, нередко выявляющих скрыто протекающую болезнь.

Сведения о распространенности повышенного давления у детей разноречивы. В среднем частота АГ у детей, по данным различных авторов, составляет от 4,8–4,3%. Повышенное АД чаще встречается у городских школьников (6,8%), чем у сельских (3%), у девочек чаще, чем у мальчиков. Однако с возрастом (от 7 до 17 лет) частота АГ увеличивается у мальчиков с 3,9 до 14,3%, у девочек – от 4,7 до 9,5%.

С возрастом заболеваемость АГ, согласно эпидемиологическим исследованиям, прогрессивно возрастает. У детей и подростков частота АГ составляет, по сведениям различных авторов, от 2 до 18%. Структура АГ в детском и подростковом возрасте также отличается от таковой в старших возрастных группах. У детей и подростков значительно чаще встречается изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ), составляющая

в среднем около 50% от всех случаев, что чаще всего связывают с вегетативным дисбалансом и гиперсимпатикотонией.

Наиболее сложен патогенез повышения АД в пре- и пубертатном возрасте. Высокая частота подобных состояний обусловлена прежде всего гормональной перестройкой; из факторов наибольшее значение имеет преобладание выделения адреналина над норадреналином с увеличением систолического выброса и относительный гиперальдостеронизм вследствие характерного для этого возраста преобладания минералкортикоидной функции надпочечников над глюкокортикоидной.

Существенная роль в развитии гипертонических реакций отводится наследственным факторам. Хотя механизм такой передачи еще недостаточно изучен, наиболее убедительной представляется точка зрения, что в основе лежит передача особых свойств сосудистой стенки, обладающей большим средством к прессорным веществам.

Глава II. ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

2.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Нормальный уровень САД и ДАД находится в пределах 10-го и 89-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста.

Высокое нормальное АД – САД и ДАД, уровень которого находится в пределах 90 и 94-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста.

АГ определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и возраста.

АГ может быть первичной (эссенциальной) или вторичной (симптоматической).

Первичная, или эссенциальная, АГ – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное по неизвестным причинам САД и/или ДАД.

ГБ – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром АГ, не связанный с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматические АГ). Этот термин предложен Г.Ф. Лангом и соответствует употребляемому в других странах определению эссенциальной АГ.

Лабильная АГ – нестойкое повышение АД. Диагноз лабильной АГ устанавливается в том случае, когда повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении). Если у пациента наряду с лабильной АГ имеются признаки вегетативной дисфункции, то диагноз можно сформулировать следующим образом: нейроциркуляторная астеня, лабильная АГ.

Вторичная, или симптоматическая, АГ – повышение АД, обусловленное известными причинами – наличием патологических процессов в различных органах и системах.

В настоящее время достоверно показано, что АГ, возникшая в молодом возрасте, оказывает существенное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в будущем. Обнаружено, что самая низкая смертность от сердечно-сосудистых причин наблюдается у пациентов с зарегистрированными в возрасте 18–55 лет нормальными показателями АД при отсутствии гиперхолестеринемии и других ФР. Одним из важнейших направлений первичной профилактики ССЗ теперь следует считать раннее выявление АГ, ФР риска и их коррекцию (табл. 2).

На основании исследования 16–18-летних подростков установлено, что распространенность у них известных ФР очень высока. Поэтому

очень важна оценка ФР ССЗ и поражения органов-мишеней (ПОМ) именно в этом возрасте.

Таблица 2

Критерии стратификации риска артериальной гипертензии

Фактор риска	ПОМ (ГБ II стадии; ВОЗ, 1993)	Ассоциированные (сопутствующие) клинические состояния (ГБ III стадии; ВОЗ, 1993)
<p>Основные:</p> <ul style="list-style-type: none"> – курение – ХС > 6,5 ммоль/л – семейный анамнез ранних ССЗ (у женщин < 65 лет, у мужчин < 55 лет) – СД <p>Дополнительные ФР, негативно влияющие на прогноз большого АГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – снижение ХС ЛПВП – повышение ХС ЛПНП – микроальбуминурия при диабете – нарушение толерантности к глюкозе – ожирение – малоподвижный образ жизни – повышение фибриногена – социально-экономическая группа риска 	<p>Гипертрофия ЛЖ (ЭКГ, ЭхоКГ или рентгенография)</p> <p>Протеинурия и/или креатинемия 1,2–2,0 мг/дл</p> <p>Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки</p> <p>Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки</p>	<p>Цереброваскулярные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ишемический инсульт – геморрагический инсульт – транзиторная ишемическая атака <p>Заболевания сердца:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ИМ – стенокардия – коронарная реваскуляризация – застойная сердечная недостаточность <p>Заболевания почек:</p> <ul style="list-style-type: none"> – диабетическая нефропатия – почечная недостаточность (креатинемия > 2,0 мг/дл) <p>Сосудистые заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – расслаивающаяся аневризма аорты – симптоматическое поражение периферических артерий <p>Гипертоническая ретинопатия:</p> <ul style="list-style-type: none"> – геморрагии или экссудаты – отек соска зрительного нерва

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

По данным О.А. Кисляк, в группе пациентов с АГ в возрасте 16–23 лет курят не менее 40% пациентов мужского пола, нарушения липидного обмена отмечены у 8%, малоподвижный образ жизни – более чем у 50%, семейный анамнез по АГ – более чем у 80%, семейный анамнез ранних ССЗ – у 5%, избыточная масса тела определяется у 35%, а ожирение – у 15% больных АГ.

Особо следует отметить, что у подростков и лиц молодого возраста с АГ в 35% случаев выявляется гипертрофия миокарда ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, по данным ЭхоКГ, более 116 г/м², что значительно усугубляет прогноз заболевания и дает возможность отнести около 1/3 пациентов с АГ подросткового и молодого возраста к группе высокого риска ССЗ.

2.2. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В связи с зависимостью уровня АД у детей и подростков от возраста, пола, массы тела и роста методика проведения диагностики АГ, используемая у лиц в возрасте старше 18 лет, для данной категории пациентов неприемлема.

Диагностика АГ у детей и подростков проводится с использованием специальных таблиц, основанных на результатах популяционных исследований, и состоит из следующих этапов:

1) определение по специальным таблицам перцентилей роста, соответствующего пола и возрасту пациента;

2) вычисление средних значений САД и ДАД на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2–3 мин (табл. 3);

3) сопоставление средних значений САД и ДАД пациента, полученных по результатам трехкратного измерения АД на одном визите, с 90-м и 95-м перцентильями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента;

4) сравнение средних значений САД и ДАД, зарегистрированных у пациента на трех визитах с интервалом между ними 10–14 дней, с 90-м и 95-м перцентильями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста пациента.

В случае если три средних значения САД и ДАД, определенные на трех визитах с интервалом 10–14 дней, соответствует критериям нормального АД, высокого нормального АД или АГ, устанавливается соответствующий диагноз.

Важный элемент оценки АГ у подростков – суточное мониторирование АД (СМАД). Показания к его проведению у взрослых и подростков совпадают. К ним относятся:

1) значительные колебания уровня АД во время одного или нескольких визитов;

2) подозрение на «гипертонию белого халата (white coat hypertension);

3) симптомы, позволяющие заподозрить наличие гипотонических эпизодов;

4) АГ, резистентная к проводимому медикаментозному лечению;

5) оценка эффективности медикаментозной терапии.

При анализе данных СМАД наиболее информативны следующие группы параметров:

– максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток;

– средние значения АД (систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического) за сутки, день и ночь;

– показатели «нагрузки давлением» (индекс измерений, индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) за сутки, день и ночь;

– вариабельность АД;

– суточный индекс (степень ночного снижения АД);

– утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД);

– длительность гипотонических эпизодов (индекс времени и индекс площади гипотензии) в различные периоды суток.

Наибольшее значение для оценки характеристик АД у подростков имеют показатели СМАД, коррелирующие с ПОМ: показатели нагрузки давлением (индекс времени САД и ДАД), типы суточных кривых (систолический индекс САД и ДАД), вариабельность АД.

Таблица 3

Рекомендуемые размеры манжет для измерения артериального давления в зависимости от величины окружности плеча и бедра

Предназначение манжеты	Ширина внутренней камеры манжеты, см	Длина внутренней камеры манжеты, см	Окружность, см	
			плеча	бедра
Новорожденные дети	3	6	<6	–
Дети грудного возраста	5	15	6–15	–
Дети	8	21	16–21	–
Крупные дети, подростки и худощавые взрослые	10	24	22–26	–
Взрослые	13	30	27–34	–
Крупные взрослые (люди с развитой мускулатурой и полные)	16	38	35–44	–
Взрослые	20	42		45–52

2.3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При сборе анамнеза следует обратить внимание на следующее:

- жалобы (головная боль, рвота, нарушения сна);
 - уровень АД и продолжительность АГ;
 - патология беременности и родов (преждевременные роды);
 - патология раннего возраста (недоношенность, внутриутробная гипотрофия, бронхолегочная дисплазия и др.);
 - черепно-мозговая травма и травма живота;
 - преждевременное половое развитие (появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 10 лет);
 - пиелонефрит (можно предположить по эпизодам немотивированного повышения температуры тела, наличию в анамнезе лейкоцитурии, дизурии);
 - проводимая ранее гипотензивная терапия;
 - избыточное потребление поваренной соли (склонность к досаливанию уже приготовленной пищи), изменения массы тела, уровня и характера физической активности;
 - употребление алкоголя, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы); употребление наркотических средств и других стимуляторов, в том числе растительного происхождения (пищевые добавки);
 - отягощенная наследственность по ГБ, другим ССЗ и СД (наличие этих заболеваний у родителей в возрасте до 55 лет);
 - психологические и средовые факторы (характер учебы и работы, атмосфера в семье, образовательный и эмоциональный статус родителей или опекунов, социально-экономические показатели семьи, жилищные условия, характер работы родителей, уровень взаимопонимания).
- Целенаправленное объективное исследование должно включать:
- 1) антропометрические измерения (масса и длина тела, толщина кожных складок) вычисление ИМТ – индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату длины тела) с оценкой его клинической значимости;
 - 2) измерение АД на верхних и нижних конечностях – АД на верхних конечностях равно или превышает таковое на нижних конечностях (при коарктации аорты);
 - 3) осмотр кожных покровов:
 - пятна цвета «кофе с молоком» (нейрофиброматоз);
 - *livedo reticularis* (узелковый периартериит);
 - стрии (гиперкортицизм);
 - нейрофиброматозные узлы (нейрофиброматоз);
 - повышенная влажность кожи (тиреотоксикоз, ФЦ);
 - 4) исследование глазного дна:
 - спазм и сужение артерий;
 - геморрагии;

- экссудация;
 - отек соска зрительного нерва;
- 5) исследование области шеи:
 - шум над сонной артерией при аускультации;
 - набухание яремных вен;
 - увеличение щитовидной железы;
 - 6) исследование сердечно-сосудистой системы:
 - оценка пульса на обеих руках (отсутствие пульса при болезни Такаюсу);
 - частота и ритм сердечных сокращений;
 - верхушечный толчок;
 - сердечный толчок;
 - щелчки, шумы, III и IV тоны;
 - 7) исследование бронхолегочной системы:
 - одышка;
 - хрипы;
 - 8) исследования органов брюшной полости:
 - объемные образования, патологическая пульсация;
 - шум над брюшной аортой;
 - 9) исследование конечностей:
 - пульс на периферических артериях;
 - шум на бедренной артерии;
 - отеки;
 - исследование неврологического статуса;
 - симптомы предшествующих нарушений мозговой гемодинамики;
 - 10) оценка полового развития по шкале Таннера.

Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с АГ и предполагаемой эссенциальной АГ приведен в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с артериальной гипертензией

Объем исследований	Лабораторные и диагностические процедуры
Рекомендуемый	Клинический анализ крови Общий анализ мочи Биохимический анализ крови (калий, натрий, мочевины, креатинин, глюкоза) Липидный профиль (общий ХС и ХС ЛПВП) ЭКГ ЭхоКГ УЗИ почек Осмотр глазного дна
Дополнительный	Клиренс креатинина Суточная экскреция белка с мочой Суточная экскреция альбумина с мочой Кальций в сыворотке крови ХС ЛПНП

	ТГ Гликозилированный гемоглобин ТТГ, Т3, Т4
--	---

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; ТТГ – тиреотропный гормон.

Таблица 5

Перечень лабораторных и других диагностических процедур у пациентов с предполагаемой вторичной артериальной гипертензией

Патология	Лабораторные и диагностические процедуры
Заболевания почек Заболевания сердца и сосудов Заболевания щитовидной железы ФЦ Синдром Иценко–Кушинга ПА Гиперпаратиреозидизм	Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, Аддису–Каковскому, Амбурже, проба Зимницкого; уровень креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина, уровень белка в суточной моче, уровень ренина в сыворотке крови; экскреторная урография с обязательной рентгенограммой в ортоположении; почечная ангиография; радиоизотопная ренография; динамическая сцинтиграфия; УЗИ почек ЭКГ с доплеровским исследованием сердца и сосудов, ангиография Уровень ТТГ, Т3 (свободный), Т4 (свободный) в сыворотке крови, антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции Уровень метанефрина или катехоламинов в крови и суточной моче; УЗИ надпочечников; КТ или МРТ надпочечников Уровень АКТГ и кортизола в сыворотке крови, свободного кортизола в суточной моче; проба с дексаметазоном; МРТ головного мозга и надпочечников Уровень калия в сыворотке крови, ренина и альдостерона в плазме; раздельное исследование ренина и альдостерона в крови из правой и левой почечной и надпочечниковой вен; рентгенография костей кисти Уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови; рентгенография костей кисти

Примечание. АКТГ – адренкортикоидный гормон; ПА – первичный альдостеронизм.

2.4. КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

2.4.1. Определение степени артериальной гипертензии У детей и подростков целесообразно выделять 2 степени АГ:

1-я степень – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений, равные или превышающие (менее чем на 10 мм рт. ст.) значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы.

2-я степень (тяжелая) – средние уровни САД и/или ДАД из трех измерений, превышающие на 10 мм рт. ст. и более значения 95-го перцентиля, установленные для данной возрастной группы.

Если уровни САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ устанавливается по более высокому значению одного из этих показателей.

Степень АГ определяется в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивной терапии.

2.4.2. Определение группы риска

У подростков в возрасте 16 лет и старше может быть использовано установление группы риска по критериям, опубликованным в Рекомендациях экспертов ВНОК по диагностике, лечению и профилактике АГ 2001 г.

Группы риска АГ 1-й степени:

– низкий – нет ФР и ПОМ;

– средний – 1–2 ФР без ПОМ;

– высокий – 3 и более ФР и/или ПОМ.

Пациенты с АГ 2-й степени относятся к группе высокого риска.

2.4.3. Установление диагноза и стадии гипертонической болезни

С учетом особенностей течения АГ у детей и подростков (связь с синдромом вегетативной дисфункции, часто лабильный характер АГ), диагноз ГБ следует ставить только у подростков в возрасте 16 лет и старше в случае, когда первичная АГ сохраняется в течение 1 года и более или ранее (в возрасте до 16 лет) при наличии ПОМ.

ГБ I стадии предполагает отсутствие патологических изменений в органах-мишенях.

ГБ II стадии предполагает наличие одного или нескольких ПОМ.

Примеры формулирования диагноза:

АГ, 1-я степень, средний риск.

АГ, 2-я степень, высокий риск.

ГБ, I стадия, средний риск.

ГБ, II стадия, высокий риск.

Если у пациента повышенный уровень АД при динамическом наблюдении регистрируется непостоянно, то ставится диагноз лабильной АГ.

Если у пациента наряду с лабильной АГ имеются признаки вегетативной дисфункции, то диагноз можно сформулировать так: «лабильная АГ, нейроциркуляторная астеня».

Глава III. ВТОРИЧНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

Классификация

1. Ренальные.

Ренопаренхиматозные: хронический гломерулонефрит (ХГН), хронический пиелонефрит (ХПН), диабетический гломерулосклероз, амилоидоз почек, поражение почек при туберкулезе, системных диффузных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, узелковый периартериит, системная склеродермия), почка при лучевой болезни с посттрадиционным нефросклерозом, гиперкальциемии, употребление некоторых анальгизирующих веществ, первичная задержка соли (синдром Лидлла), синдром Гордона, интерстициальный нефрит на почве мочекаменной болезни, инфаркты почек, нефропатия беременных, гормонально активная ренинома, плазмоцитомы, гипернефроидный рак, нефробластома (опухоль Вильмса), травматическая периренальная гематома и другие травмы почек.

Реноваскулярные (вазоренальные): атеросклеротический стеноз почечных артерий, фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий, неспецифический аортоартериит, кальциноз, тромбоз, эмболия магистральных почечных артерий и вен, рубцы, гематомы, опухоли, сращения, сдавливающие почечные артерии извне; атрезия и гипоплазия почечных артерий, их аневризмы, артериовенозные фистулы.

Аномалии развития почек: гипо- и апластическая почка, поликистоз и дистопия почек, гидронефроз, галето- и подковообразная, патологически подвижная почка, нефроптоз, мегауретер, обструктивные уропатии.

2. Эндокринные.

Надпочечниковые: первичный гиперальдостеронизм, аденома коры надпочечников, идиопатическая двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, врожденная надпочечниковая гиперплазия, дефицит 11-β-гидроксилирования, дефицит 17-α-гидроксилирования, ФЦ, феохромобластомы, параганглиомы, глюкокортикоидозависимые.

Гипофизарные: акромегалия, аденокортикотропингормональнозависимые.

Тиреоидные и паратиреоидные: гипертиреоз, гипотиреоз, гиперпаратиреоз.

Климактерические.

Карциноидный синдром.

3. Кардиоваскулярные (гемодинамические).

Коарктация аорты, атеросклероз и другие уплотнения аорты, панартериит аорты и ее ветвей, недостаточность клапана аорты.

Застойная недостаточность кровообращения, полная атриовентрикулярная блокада, эссенциальный гиперкинетический синдром.

Артериовенозные фистулы, открытый артериальный проток, врожденные и травматические аневризмы, болезнь Педжета (деформирующий остит).

Эритремия.

4. Центрогенные (нейрогенные).

Сосудистые, воспалительные заболевания и опухоли мозга: энцефалиты, менингиты, кисты, травмы, опухоли мозга (диэнцефальный синдром Пенфилда), хроническая ишемия некоторых зон мозга при сужении сонных и позвоночных артерий, диэнцефальный гипертензионный синдром Пейджа, поражения лимбической системы, посткоммоционный и контузионный синдромы, бульбарный полимиелит.

Полиневриты: острая порфирия, бери-бери, хроническое отравление талием, свинцом, синдром Гийена-Барре.

Респираторный ацидоз, апноэ во время сна.

5. Экзогенные.

5.1. Медикаментозные гипертонии вследствие приема: глюко- и минералокортикоидов, контрацептивов, симпатических аминов, лакричного порошка, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) в сочетании с эфедрином, тирамином, индометацина в сочетании с эфедрином или фенилпропаноламином, кабеносонола и других производных глицериновой кислоты, кокаина, циклоспорина, эритропозтина.

5.2. Алиментарные и бытовые: хроническое отравление свинцом, кадмием, тирамином, использование пищевых продуктов, содержащих тирамин (некоторые сорта сыра и красного вина).

6. Поздний токсикоз беременных.

7. Злокачественная АГ.

8. Легочная АГ.

9. Пульмогенная АГ (сочетание системной АГ и хронической бронхиальной обструкции).

10. Портальная гипертония.

11. Гипертонии, обусловленные воздействием других разных этиологических факторов (стресс-синдром Гайсбока, тяжелые ожоги, послеоперационная гипертония).

3.1. РЕНАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИИ

3.1.1. Хронический гломерулонефрит

Это хроническое диффузное иммуновоспалительное заболевание почек с первичным преимущественным поражением клубочкового аппарата и последующим прогрессирующим патологическим изменением всех ренальных структур, развитием нефросклероза и почечной недостаточности.

Хронический гломерулонефрит и АГ. Взаимосвязь АГ и ХГН в настоящее время является предметом глубоких исследований и оживленных научных дискуссий. Дело в том, что патогенез почечно-паренхиматозных

гипертоний сложен и не вполне выяснен. С учетом ренопривного механизма рассматривается связь между увеличением содержания обменоспособного натрия, задержкой воды и гиперводемией, с одной стороны, и повышением АД – с другой. Кроме того, изменение водно-солевого гомеостаза в генезе АГ подтверждается антигипертензивным эффектом салуретиков, а также и тем, что устранение избытка натрия и воды с помощью гемодиализа обеспечивает нормализацию АД у 80–90% пациентов с высокой азотемией.

Важным элементом в вопросе о становлении АГ при ХГН является концепция коррелятивных взаимодействий структурных изменений почечной паренхимы и секреции биологически активных веществ (М.А. Пальцев, В.В. Серов, 1987). По данным ряда авторов, гиалиноз клубочков, корковый и мозговой склероз, эластофиброз артерий, дистрофия и атрофия эпителия канальцев ассоциируются с АГ (М.Я. Ратнер, В.В. Серов, В.М. Варшавский и соавт., 1989; Б.И. Шулуто, 1987; S. Abe, V. Anogasaki, 1989). Вследствие этих патоморфологических процессов снижается простагландин- и калликреинсинтетическая функция в мозговых интерстициальных клетках и эпителиях канальцев почек. Как известно, перечисленные системы играют относительно депрессорную роль в регуляции АД – поэтому нарушение равновесия между последними факторами и прессорной РААС является, по мнению И.Е. Тареевой, И.М. Кутыриной (1985), основной причиной развития АГ. Вместе с тем в последние годы при изучении прессорной системы почек выявлена значительная ее вариабельность при ХГН с АГ. Появились работы, в которых опровергается ведущая роль РААС в патогенезе нефрогенной гипертонии с присутствием в плазме большого количества неактивного ренина (J. Biod и соавт., 1983; D.H. Osmond, E. Wilezynski, A.V. Loh, 1982).

Морфологическая форма ХГН во многом определяет функционирование прессорных и депрессорных систем. Отмечено, что активный ренин принимает участие в развитии АГ при мезангиопролиферативном ХГН. В то же время мембранозно-пролиферативный нефрит протекает с высокими уровнями общего и неактивного ренина и более существенным подавлением калликреиновой системы почек, что ассоциируется с наличием выраженных тубулоинтерстициальных изменений (С.И. Рябов и соавт., 1992). Авторы считают, что выявленная у больных мембранозно-пролиферативным ХГН дискоординация ренин-ангиотензиновой и калликреиновой систем может быть одной из причин более раннего формирования и тяжелого течения АГ.

Продолжая рассматривать патогенез АГ, можно во многом согласиться с концепцией Б.И. Шулуто (1993). Действительно, в основе АГ, вероятно, лежит наследственный полигенный генетический дефект, связанный с мембранной патологией (Ю.П. Постнов, 1969–1986). Дефект мембран запускает ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм, вызывающий задержку натрия. Это активирует депрессорную систему почек (каликреиновую, простагландиновую), которая сдерживает мощное действие гуморальных агентов прессорных систем. Однако этот баланс прессорных и депрессорных факторов будет сохраняться до тех пор, пока не

произойдет разрастание соединительной ткани в интерстиции мозгового слоя почек до «критической массы» и депрессорные механизмы, в частности вазодилатирующие простагландины, уже будут не в состоянии обеспечивать специфические эффекты. В этом случае даже нормальные концентрации ренина, АТ II, альдостерона, уровень натрия станут избыточными, что приведет к повышению АД. Иными словами, распространенный нефросклероз перед развитием почечной недостаточности почти в 100% случаев становится причиной возникновения АГ.

Стадия становления АГ, начиная от пограничных цифр АД, имеет свой морфологический почечный индикатор, который проявляется склеротическими изменениями в интерстиции мозгового слоя. Кроме того, практически всегда утолщается медиа и формируется эластофиброз артериол. Нередко можно отметить наличие гиалиноза. По мере прогрессирования паренхиматозного процесса с перегрузкой волноморегулирующих механизмов происходит закрепление синдрома АГ. Гемодинамической основой последнего становится неадекватное изменение сердечного выброса по отношению к всегда повышенному периферическому сопротивлению резистивных сосудов.

ХГН с синдромом АГ имеет особенности клинического течения. Частота АГ у больных с разными формами гломерулонефрита составляет 33–50% (Б.И. Шулуто, 1987). В группах пациентов в возрасте до 20 лет частота гипертонического синдрома составила 11%, от 20 до 40 лет – 30%, старше 40 лет – 39%. Степень тяжести АГ (мягкая, умеренная, тяжелая) зависит от многих факторов. Здесь играют роль генетическая отягощенность, темп прогрессирования ХГН, выраженность патологичности гуморальных и гемодинамических изменений, частота гипертонических кризов (ГК), озлокачествление гипертонии и ряд других клинико-параклинических параметров.

Диагностика ХГН с АГ базируется на некоторых отличительных признаках. Необходимо отметить, что при выявленной впервые АГ необходимо провести минимальное клиническое обследование – взять на анализ мочу (желательно определить содержание белка в суточной моче после часовой ходьбы и т.д.), исследовать глазное дно, записать ЭКГ, провести рентгеноскопию грудной клетки, определить уровень ХС в крови. Белок в моче после длительной нагрузки (2-часовой ходьбы) может появиться и у здорового человека, но, как правило, он на следующее утро исчезает, в отличие от белка в моче у больного ХГН. Вместе с тем гипертонический синдром сам по себе может быть причиной протеинурии, которая связывается с повышением давления в клубочковых капиллярах. Альбуминурия у здоровых людей с отягощенной наследственностью по АГ указывает на высокий риск возможного развития повышенного АД. Представленный клинико-anamnestический комплекс (частые ангины в анамнезе, молодой возраст, указание на перенесенный острый диффузный гломерулонефрит, нефропатии беременных, изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурии, липидурии и цилиндрурии, пастозность лица, нерезкая гипертрофия ЛЖ, редкие ГК, невыраженные вегетативно-невротические расстройства) делают диагноз ХГН с АГ более предпочти-

тельным по сравнению с другими формами ренопаренхиматозных гипертоний и ГБ. Диагноз ХГН с АГ становится еще более утвердительным, когда имеются инструментальные и морфологические данные, указывающие как на наличие нефрита, так и на взаимосвязь последнего с развитием вторичной гипертонии.

Следует отметить, что возникновение у больного ХГН синдрома АГ прогностически неблагоприятно, поскольку указывает на далеко зашедшую стадию нефрита. Кроме того, необходимо ставить иллюзии в отношении «излечиваемости» гипертонии вследствие ее необратимости.

Синдром АГ во многом определяет прогноз качества жизни больного ХГН. С течением времени и в зависимости от темпа прогрессирования ХГН с АГ проявляются гипертрофия и дилатация ЛЖ с развитием левожелудочковой сердечной недостаточности. Органом-мишенью гипертонического синдрома является также и мозг. Наблюдаются ангиоспазмы, тромбозы церебральных сосудов и энцефалопатия. На глазном дне обнаруживаются изменения, соответствующие степени и продолжительности существования гипертонии. Появление синдрома АГ может свидетельствовать о том, что до развития почечной недостаточности остается очень короткий промежуток времени (около 4–6 лет).

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Диагностика ХГН должна быть построена на нескольких базисных положениях:

- 1) необходимо убедиться в том, что заболевание соответствует собственно хроническому нефриту;
- 2) провести полиморбидную дифференциальную диагностику с учетом ведущих клинических синдромов;
- 3) тщательно идентифицировать мочевого синдром путем применения современных методов исследования с целью определения природы нефрита;
- 4) диагностические направления ХГН на конечном этапе должны учитывать возможность проведения этиологической и патогенетической терапии.

Верификация диагноза ХГН в одних случаях весьма легка, когда имеются точные сведения о перенесенном остром нефрите и присутствуют типичные клинические признаки различных вариантов нефрита, в других – отличить хронический нефрит от целого ряда других заболеваний почек очень трудно. В то же время некоторые клиницисты (Б.И. Шулуток, 1993) считают, что первичные гломерулонефриты – это те, которые начинаются сразу как хронические, а вторичные возникают уже после перенесенного острого нефрита. Таким образом, острый нефрит – очень редкое заболевание и 98% случаев ХГН начинается сразу по типу хронического заболевания.

Диагноз ХГН – всегда комплексный клинико-параклинический. В каждом клиническом случае необходимо учитывать данные расспроса, осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации всех органов и систем организма, преломляя полученные сведения применительно к патологии почек. Лабораторные критерии ХГН, построенные на пробах анализа мочи:

общего, по Нечипоренко или Аддису–Каковскому и др., во многих случаях диагностически малоинформативны. Дополнительные верификационные возможности открывают такие инструментальные методы, как внутривенная урография, сцинтиграфия почек, радиоизотопная ренография, УЗИ почек, компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) почек. Конечно, перечисленные способы диагностики, дают значительный объем информации, но все-таки «последнее слово» в диагностике ХГН принадлежит морфологическому исследованию почек.

Круг дифференциальной диагностики иногда расширяется до 7–8 нозологических форм и более. Вместе с тем существуют заболевания, с которыми всегда необходимо проводить дифференциацию: ХПН, некоторые виды урологической патологии, системные заболевания, ГБ.

Итак, ХГН и ХПН. Как показывает клинический опыт, при пиелонефрите чаще, чем у больных ХГН возникают дизурические явления, боли в поясничной области, поллакиурия, периоды фебрилитета. Наличие лейкоцитоза, ранней анемии, преобладание лейкоцитурии над эритроцитурией, бактериурией, снижение относительной плотности мочи и осмотического концентрирования в какой-то степени склоняют чашу весов в сторону пиелонефрита. Разрешающим критерием в дифференциации двух рассматриваемых заболеваний служит установление факта разницы в анатомическом и функциональном состояниях правой и левой почек. Здесь неоценимую помощь могут дать безопасные методы рентгенологического, ультразвукового и радионуклидного исследований почек. В тупиковой диагностической ситуации проводят биопсию почек, которая позволяет выявить лимфоидно-гистиоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани, резкий перигломерулярный склероз, атрофию и деформацию канальцев, артериолосклероз при отсутствии признаков гломерулита.

Гематурический вариант ХГН необходимо дифференцировать от урологической патологии. Следует исключить мочекаменную болезнь, туберкулез почек, опухоль, инфаркт почки, нарушение венозного оттока, нефроптоз, системные диффузные заболевания соединительной ткани и васкулиты, подострый инфекционный эндокардит. При этом необходимо учитывать особенности клинической картины и возможности облигатной лабораторной, инструментальной диагностики каждой из нозологических форм. Нефротический вариант ХГН следует в первую очередь дифференцировать от амилоидоза почек. В данном случае опорными признаками его будут анамнестические сведения о перманентных нагноительных процессах в различных органах и системах, указание на наличие периодической болезни с типичными лихорадочно-абдоминальными приступами у пациента или у близких родственников, стабильность нефротического синдрома, гиперфибриногенемия, синдромы гепато- и спленомегалии, нарушение всасывания, положительные реакции на амилоид в биоптатах почечной ткани, слизистой оболочки прямой кишки или десны.

Наибольшие трудности дифференциального диагноза возникают при уточнении природы гипертонического варианта, то есть чем он обусловлен – ХГН или ГБ. Прежде всего помогают данные анамнеза, из которых

ясно, что при ГБ АГ предшествует мочевоому синдрому, при ХГН – соотношение обратное. Кроме того, ГБ возникает в более старшем (после 40 лет) возрасте, на его формирование влияют семейный анамнез, выраженные изменения глазного дна, более частое развитие таких осложнений, как ИМ, инсульт, более позднее по сравнению с ХГН наступление азотемии, частые ГК. Во многих случаях на установление правильного диагноза наводят результаты пункционной биопсии почек. Однако следует учитывать, что и морфологическое исследование биоптатов почек не всегда проясняет природу заболевания. По словам Е.М. Тареева, гипертоническая форма ХГН протекает доброкачественно в течение десятилетий по сути дела как моносимптомное страдание, изменения в моче транзиторны и минимальны, рано выявляются атеросклеротические изменения сосудов мозга и сердца, смерть чаще всего наступает от сосудистых катастроф, чем от уремии, которая если и возникает, то после «озлокачествления» АГ. Кроме того, при пункционной биопсии почек у больных ГБ и гипертоническим вариантом ХГН могут быть выявлены аналогичные изменения – пролиферация мезангиальных клеток, склероз интерстиция мозгового слоя, периваскулярный склероз. Такие патологические изменения, по классическому закону нефрологии, могут трактоваться как мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Следовательно, в клинике даже на морфологическом уровне нельзя верифицировать природу структурных изменений в почках: или они детерминированы гипертонией, или нефритическим процессом. И только исходя из доказанной иммуновоспалительной концепции гломерулонефрита, возможно установить диагноз ХГН при условии облигатного обнаружения в нефробиптате массивных отложений иммунных комплексов.

Вместе с тем трудности проводимой диагностики заключаются в том, что в настоящее время ставится вопрос об идентичности многих сторон патогенеза и патоморфологии «гипертонического» гломерулонефрита и эссенциальной гипертонии.

Дифференциальная диагностика между гипертоническим вариантом ХГН и реноваскулярной гипертонией значительно облегчается, когда используются такие современные информативные методы исследования, как радиоизотопная ренография, ультрасонография, аортография, МРТ и КТ почек.

3.1.2. Хронический пиелонефрит

Пиелонефрит известен давно и впервые в литературе описан в XIII в. Gullermo Saliceti (по Kincaid-Smith, 1979). В то далекое время он трактовался как «durites in rembus», или склероз почек вследствие диффузного воспалительного процесса. Современное определение звучит так: ХПН – это неспецифический воспалительный процесс почечной паренхимы с преимущественным поражением межзубочной ткани и вовлечением в этот процесс лоханки, чашечек с последующим склерозом почечной ткани, приводящий к различным осложнениям. Нетрудно заметить, что спустя века сущностное понятие пиелонефрита претерпело незначительную эволюцию.

ХПН относится к одному из наиболее частых заболеваний человека. Согласно данным ВОЗ, в среднем 1% людей на планете каждый год заболевают ХПН. Традиционной стала литературная справка о том, что ХПН занимает 2-е место после катара верхних дыхательных путей и 1-е среди всех заболеваний почек.

В специальной литературе последних лет указывается на нарастающую частоту пиелонефрита (Losse, 1973). Так, ХПН находят у 7–20% всех вскрытых умерших. По данным Г.П. Шульцева и соавт. (1968), больные ХПН в терапевтических стационарах составляют от 30 до 70% по отношению ко всем лицам с заболеваниями почек. Остальные 30% пациентов имеют ХГН, нефротический синдром и прочие болезни почек. Поэтому на первый взгляд кажется, что диагностировать ХПН довольно легко, однако это иллюзия. Диагностирование ХПН очень сложно и порой недоступно даже квалифицированному терапевту. Из-за недостаточного распознавания приблизительно в 17% случаев ХПН часто пропускают или он проходит под маской другого заболевания.

Распространение ХПН зависит от пола и возраста. Так, статистические данные убедительно доказывают, что он преобладает среди женщин. Соотношение мужчин и женщин среди больных ХПН составляет в стационаре 1:2, в поликлинике 1:10. Доминирование ХПН среди женщин обусловлено некоторыми анатомо-физиологическими и гормональными факторами. Уретра у женщин короче и прямее, чем у мужчин, что создает наиболее благоприятные условия для непосредственного инфицирования. Кроме того, струя мочи в момент прохождения через мочеиспускательный канал претерпевает турбулентное движение, в результате некоторая часть ее возвращается обратно в мочевой пузырь. Если учесть, что в дистальной части уретры у женщин обычно содержится патогенные микробы, то становится понятной значительная частота инфицирования таким путем. Особенности половой сферы женщин (менструации, осложнения беременности и родов, гинекологические болезни и операции) детерминируют основу для возникновения ХПН. Несомненное значение имеет гормональный статус женщин. Дисбаланс половых гормонов приводит к нарушению уродинамики верхних мочевых путей. Как известно, в жизни женщин есть три критических периода, которые наиболее угрожаемы для заболеваемости ХПН. Это раннее детство, замужество и беременность. Причиной инфицирования мочевого тракта у молодых женщин может быть дефлорация и тесно связанный с ней травматизм уретры (пиелит «медового месяца»). «Пробным камнем» здоровья женщины служит беременность, поскольку именно она может при определенных условиях привести к возникновению пиелонефрита. Начиная с 5–6-го месяца беременности могут возникнуть гипотония и расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников, ослабление связочного аппарата почек, нарушиться уродинамика верхних мочевых путей, что благоприятно для развития патологической подвижности почек и фиксации в них инфекции (Н.А. Лопаткин, А.Л. Шабад, 1985). Возникновению пиелонефрита во время беременности способствует значительная частота пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Сравнительно более высокая устойчивость мужской мочевой системы к инфекции объясняется наличием большого процента вторичных пиелонефритов. Так, у маленьких мальчиков ХПН наблюдается только при аномалиях почек, частых пузырно-мочеточниковых рефлюксах. У мужчин основой инфицирования почек являются почечно-каменная болезнь, общие заболевания организма (у больных СД в 18–22% случаев), болезни предстательной железы.

Таким образом, динамика течения ХПН позволяет построить своеобразную кривую (цит.: по Г. Маждракову, Н. Попову, 1980), характерную для большинства случаев. Пиелонефрит начинается обычно в детском возрасте у девочек, у женщин – во время беременности, а у мужчин – во время одной из фаз гипертрофии предстательной железы («простатный» возраст). Часть больных выздоравливают, однако у большинства заболевание переходит в латентную, сравнительно бедную симптомами фазу, находящуюся на грани субъективного здоровья. После истечения различного по продолжительности периода (при детском пиелонефрите – несколько десятилетий, при пиелонефрите у больных с аденомой предстательной железы – 2–3 года) постепенно развивается ХПН (заканчивается сморщиванием почки и почечной недостаточностью). Следовательно, начальные фазы пиелонефрита чаще всего находятся в поле зрения педиатра, гинеколога, уролога, конечные – наблюдаются терапевтом. Это необычная динамика заболевания, которая обуславливает особое положение ХПН в патологии человека.

Общепринятой классификации ХПН не разработано. Однако большинство клиницистов различают первичный, неосложненный или гематогенный пиелонефрит и вторичный, осложненный или обструктивный, восходящий пиелонефрит. При первичном ХПН вначале нет нарушений в почках и мочевых путях, тогда как при вторичном характере процесса они обязательны и могут иметь органический или функциональный характер. О существовании первичного ХПН ведутся дискуссии. Г. Маждраков, Н. Попов (1980) отвергают наличие первичного пиелонефрита и указывают на то, что это всегда случаи латентного ХПН или в свое время нераспознанного острого пиелонефрита. По данным А.Я. Пытеля, С.Д. Голигорского (1977) и мнению большинства нефрологов, среди больных ХПН вторичный процесс наблюдается у 80%, а первичный – у 20%. По мере совершенствования диагностических приемов число случаев первичного ХПН, по-видимому, будет уменьшаться.

В российской нефрологической практике используют две классификации пиелонефрита: по А.Я. Пытелю, С.Д. Голигорскому (1977), и по Н.А. Лопаткину, В.Е. Родоману (1974).

Классификация пиелонефрита по А.Я. Пытелю, С.Д. Голигорскому (1977)

Пиелонефрит

Односторонний, двусторонний:

- а) первичный,
- б) вторичный.

I. По течению болезни:

- 1) острый (серозный, гнойный);
- 2) хронический;
- 3) рецидивирующий.

II. По путям проникновения инфекции:

- 1) гематогенный (нисходящий);
- 2) уриногенный (восходящий).

III. По особенностям течения, обусловленным возрастом больного, изменением его физиологического состояния, наличием патологического процесса:

- 1) у новорожденных и детей;
- 2) у больных пожилого возраста;
- 3) у беременных;
- 4) у больных диабетом;
- 5) у больных с поражением спинного мозга.

IV. Уриногенный пиелонефрит:

- 1) при нарушении проходимости мочевых путей;
- 2) при калькулезных заболеваниях;
- 3) у больных туберкулезом почки;
- 4) у лиц с другими заболеваниями почек.

Классификация пиелонефрита по Н.А. Лопаткину, В.Е. Родоману (1974)

Пиелонефрит

Односторонний, двусторонний:

- а) первичный;
- б) вторичный.

По течению болезни:

- 1) острый (серозный, гнойный, апостематозный, карбункул почки, некротический папиллит);
- 2) хронический в фазе активного, латентного воспаления и фазе ремиссии.

В терапевтической практике по клиническому течению различают следующие варианты ХПН: рецидивирующий, латентный, пиелонефритическая сморщенная почка. Пиелонефрит может протекать с артериально-гипертоническим и нефротическим синдромами.

Клиническая характеристика. Клиническая картина ХПН очень разнообразна и зависит от одно- или двусторонности поражения, от его природы и стадии, степени активности воспалительного, а в последующем склеротического процессов, наличия препятствия оттоку мочи в верхних или нижних мочевых путях. Почти в 30–50% случаев ХПН носит односторонний характер.

По клиническому течению различают латентную, рецидивирующую и терминальную (пиелонефритическая сморщенная почка) формы ХПН. Мы придерживаемся точки зрения Н.А. Ратнер (1974) о том, что целесообразно выделять и артериально-гипертоническую форму ХПН, поскольку часто пиелонефрит при своем латентном течении проявляется длительно лишь гипертонией.

Наиболее трудна для диагностики латентная форма ХПН. В большинстве случаев она протекает без субъективных симптомов, однако при внимательном расспросе удается выявить такие жалобы, как быстрая утомляемость, неопределенное чувство разбитости, немотивированная субфебрильная температура, познабливание, головные боли и боли в поясничной области, расстройства акта мочеиспускания. Нередко первыми симптомами могут быть жалобы диспепсического характера – отсутствие аппетита, неприятный привкус во рту, особенно по утрам, тяжесть в эпигастриальной области, плохо объяснимые причины возникновения поносов, метеоризм. Больные постепенно теряют силы, худеют, становятся апатичными, сонливыми, очень быстро устают (усталый вид больного).

Уже в начале заболевания у больного заметны нарастающая бледность и некоторая отечность кожных покровов, в особенности лица. Боль в поясничной области обычно тупая, без иррадиации (если нет конкремента в мочеточнике), по локализации соответствует области пораженной почки. Обычно боль постоянная, усиливается при движении и значительном физическом напряжении. Симптом Пастернацкого при латентной форме ХПН часто может оказаться отрицательным. Весьма часты признаки нарушения мочеиспускания – полиурия с поллакиурией, никтурия. Во время мочеиспускания иногда наблюдаются чувство жжения, боль, позывы к холостому мочеиспусканию.

Существенную помощь в диагностике ХПН оказывает правильно собранный анамнез. Врачу необходимо знать о перенесенных его пациентами в детстве заболеваниях почек и мочевых путей. У женщин следует обращать внимание на отмечавшиеся во время беременности или вскоре после родов attacks острого пиелонефрита и острого цистита. У мужчин особое внимание необходимо уделить перенесенным травмам позвоночника, мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и воспалительным заболеваниям мочеполовых органов. Важное значение имеет обнаружение предрасполагающих к возникновению ХПН факторов: аномалии развития почек и мочевых путей, мочекаменная болезнь, нефроптоз, СД, и др. Необходимо помнить, что нередко латентную форму ХПН считают ошибочно остаточным состоянием перенесенного острого пиелонефрита. Однако каждое очередное обострение ХПН сопровождается вовлечением в воспалительный процесс все новых и новых участков функционирующей паренхимы почки, которые замещаются рубцовой соединительной тканью. Это в итоге приводит к сморщиванию почки, а при двустороннем процессе – к хронической почечной недостаточности, уремии и летальному исходу. В поздних стадиях пиелонефрита больные часто жалуются на боли в костях, полиневритическую боль сенсорного типа в нижних конечностях.

Объективное обследование при латентной форме ХПН дает скудную информацию. В течение длительного времени больные выглядят хорошо. Однакостораживает некоторая бледность и одутловатость кожи. Позднее кожные покровы становятся сухими, холодными, при поглаживании ладонью они шершавые и обильно пылевидно шелушатся. Лицо приобретает характерный цвет – смешанный бледный серовато-желтый с земли-

стым оттенком. Слизистая губ и полости рта сухая и огрубевшая. Язык сухой, красный, обложен серым чешуеобразным налетом, наиболее сильно выраженным на спинке и у основания. В стадии почечной недостаточности у больных появляется характерный запах изо рта. Нередко встречаются явления геморрагического диатеза, в основном кровотечения из носа и десен, геморрагический фарингит и ларингит, кровоизлияния на слизистой пищеварительного тракта и кожных покровах. При пальпации почек и мочеточников отмечается появление болей в области пораженной почки.

Рецидивирующая форма ХПН характеризуется периодическими обострениями, напоминающими по своей клинической картине острый пиелонефрит. Во время обострения наблюдаются дизурические явления, боли в поясничной области с одной или двух сторон, лихорадка, лейкоцитоз, ускоренная скорость оседания эритроцитов, пиурия и протеинурия. Отеки для больных ХПН не характерны.

Пиелонефрит отличается особой склонностью к развитию АГ, в некоторых случаях ее злокачественному течению. Среди заболеваний почечной паренхимы, вызывающих АГ, ХПН занимает одно из первых мест. Каждый второй больной ХПН имеет повышенное АД. При пиелонефрите в большей части случаев не наблюдается высоких цифр САД – в среднем оно достигает 170–180 мм рт. ст. (24–25 кПа). ДАД повышается до 110 мм рт. ст. (14 кПа) и выше, причем диастолическая гипертония по своему течению носит стабильный, рефрактерный к гипотензивной терапии характер.

По клиническому течению ХПН выделяют два варианта АГ (Кушаковский М. С., 1983). При первом из них связь гипертонии с заболеванием мочевыводящих путей вполне логична. О пиелонефрите как источнике АГ следует думать в следующих случаях:

- а) если у больного в возрасте 60–70 лет наблюдается постепенный переход систолической гипертонии в систолодиастолическую;
- б) если выявляется зависимость между обострением пиелонефрита и нарастанием ДАД; оно снижается в период ремиссии ХПН;
- в) если АГ прогрессирует вместе с почечной недостаточностью. Вторым вариантом пиелонефритической гипертонии протекает иначе. Многие годы заболевание может оставаться нераспознанным. Однако даже после «случайного» обнаружения повышенного АД его природу определяют не всегда правильно. Диагностируют нейроциркуляторную дистонию, климактерический невроз, дизэнцефальный синдром и т.д. Врача дезориентирует мягкий характер течения гипертонии, иногда полное отсутствие изменений в показателях мочи и тот факт, что больные в течение длительного времени сравнительно легко переносят повышение АД.

На первых этапах пиелонефрита АД неустойчиво: колеблется в пределах от высокого до нормального и даже пониженного уровня. Как указывает М.С. Кушаковский, такую гипертонию правильнее называть не лабильной, а интермиттирующей, рецидивирующей. Внимательные больные замечают, что повышение уровня АД совпадает с моментом уменьшения диуреза, с появлением одутловатости на лице, набуханием век,

ночными парестезиями и онемением пальцев рук, мелкими подергиваниями мышц, судорогами, ощущением озноба при нормальной температуре тела.

С течением времени нефрогенная гипертония все больше фиксируется; больные как бы постепенно «вползают» в хроническую стабильную гипертонию, отличающуюся прежде всего высоким уровнем ДАД (200/125, 170/130, 155/120 мм рт. ст. или соответственно 28/16, 24/20, 20/16 кПа). Если присоединяется почечная недостаточность, АГ возрастает, однако четкой связи между степенью сморщивания почек и тяжестью АГ не отмечается.

Трудности диагностики генеза АГ очевидны. В нашей стране разработана и принята двухэтапная система обследования больных АГ (Г.Г. Арабидзе, 1978), которая позволяет с достаточной долей вероятности установить природу гипертонии.

Первый этап включает в себя обязательные исследования, которые начинают с выяснения анамнеза и уточнения жалоб больного. Наличие в анамнезе частых ангин, мочевого синдрома, нефропатии беременности или острого пиелонефрита, цистита дает основание предположить ХПН. Следует учитывать возраст больных: развитие тяжелой, а тем более злокачественной АГ у лиц молодого возраста указывает на ее симптоматический характер. После тщательного изучения анамнеза и жалоб больного на первом этапе обследования определяют пульсацию крупных артерий и измеряют АД на верхних и нижних конечностях. При этом исследуют ЭКГ, глазное дно, уровень мочевины, креатинина, ХС, калия, натрия, сахара в крови. Проводят анализ мочи по Зимницкому, Нечипоренко, определяют бактериурию, активные лейкоциты. Из инструментальных методов исследования на этом этапе проводят рентгенологическое изучение легких, сердца и почек (экскреторная урография).

На втором специальном этапе назначают сложные инструментальные и биохимические методы исследования при наличии определенных показаний. Проводят рентгенографию черепа и турецкого седла, электроэнцефалографию, ЭхоКГ, реографию мозга, почек, радиоизотопное исследование почек и надпочечников, ультразвуковое сканирование почек, контрастную ангиографию, ретропневмоперитонеум, КТ, биопсию почек. В крови и моче определяют адреналин, альдостерон, ренин, простагландины, мочевую кислоту, АКТГ, калий, натрий, 17-кетостероиды, кинины.

На первом этапе исследования необходимо ввести пробу с физической нагрузкой (на тредмиле, велоэргометрия). Велоэргометрия, проведенная амбулаторно, обнаруживает артериально-гипертензивную реакцию на нагрузку у 10% пациентов, считавшихся ранее практически здоровыми. По существу велоэргометрия является скринирующим тестом для обнаружения АГ. В дальнейшем генез гипертонии уточняют на втором этапе с включением специальных методов обследования.

Особое значение в верификации ХПН имеет лабораторная диагностика. При ХПН очень рано (значительно раньше, чем при других заболеваниях почек) нарушается функция дистальных канальцев, что приводит

прежде всего к полиурии и гипостенурии. Полиурия характерна для всех форм и стадий заболевания, за исключением конечной уремической стадии. Она обнаруживается весьма рано и продолжается с незначительными колебаниями в течение всей болезни. В начальной стадии обычно наблюдается умеренная полиурия – 2–3 л в сутки, в тяжелых случаях количество суточной мочи превышает 3 л, иногда достигая 7 л.

К ранним признакам ХПН относят снижение и фиксацию удельного веса мочи (гипоизостенурия). Удельный вес мочи снижается до 1006–1008. Быструю и сравнительно точную информацию о состоянии суточного диуреза (ночного, дневного), удельной плотности мочи дает проба Зимницкого, которая общедоступна и к применению которой практически нет никаких противопоказаний.

Лейкоцитурия – один из наиболее важных и часто встречающихся симптомов ХПН. Однако, как отмечает Н.А. Лопаткин (1982), общий анализ мочи малоприменим для выявления лейкоцитурии при пиелонефрите в латентной фазе воспаления. Дело в том, что при проведении этого анализа строго не учитывается количество надосадочной мочи, остающейся после центрифугирования и размеры капли, взятой для исследования. Почти у половины таких больных в общем анализе мочи лейкоцитурия не обнаруживается. Поэтому при подозрении на ХПН показано выявление так называемой скрытой лейкоцитурии с количественным подсчетом форменных элементов. При этом используют методы Каковского–Алдиса (содержание лейкоцитов в суточной моче), Амбюрге (количество лейкоцитов, выделяющихся за 1 мин), Де Альмейда–Нечипоренко (количество лейкоцитов в 1 мл мочи), Стенсфилда–Вебба (количество лейкоцитов в 1 мм³ нецентрифугированной мочи). В настоящее время в нашей стране широко используют метод подсчета форменных элементов в моче по Нечипоренко. Согласно этому методу у здоровых лиц в 1 л мочи содержится не более $1,5 \times 10^6$ эритроцитов, $8,0 \times 10^6$ лейкоцитов.

В связи с тем, что при латентном течении ХПН не всегда удается получить необходимую информацию в отношении лейкоцитурии даже в случае ее количественного определения, применяют качественное исследование лейкоцитов с выявлением их специфических свойств. Речь идет об обнаружении в моче клеток Штернгеймера–Мальбина и активных лейкоцитов. Эти исследователи, предложив специальную окраску лейкоцитов, установили, что при воспалительном процессе в верхних мочевых путях патологические лейкоциты в 2–3 раза больше обычных, кажутся вздутыми, зерна их цитоплазмы серые, а при исследовании с иммерсией в них отмечается активное броуновское движение. В настоящее время хорошо известно, что эти клетки формируются при низком осмотическом давлении мочи, особенно порядка 100–200 мосм/л, и при повышении осмотического давления могут вновь превращаться в обычные лейкоциты. Поэтому не следует переоценивать их диагностическую значимость именно для пиелонефрита.

Если предполагается наличие у больного ХПН в фазе ремиссии, применяют провокационные тесты (преднизолоновый или пирогеналовый). Введение преднизолона или пирогенала провоцирует у больных ХПН

выход лейкоцитов из очага воспаления. Появление лейкоцитурии в сочетании с обнаружением активных лейкоцитов делает диагноз ХПН достоверным.

Большое значение в диагностике ХПН имеет выявление *бактериурии*. У 86% больных пиелонефритом находят в моче патогенные микробы, а в половине случаев – несколько видов одновременно. Степень бактериурии определяется бактериологическим и calorиметрическим методами (красочный тест трифенилтетразолий-хлорид, нитритный тест Грисса, тест Urigult, глюкозоспецифический бумажный тест Uriglox). У некоторых больных с так называемыми абактериальными пиелонефритами во время обострения из мочи высеваются микоплазмы в сочетании с L-формами бактерий. В настоящее время принято считать, что каждая бактериурия, при которой определяется больше 100 тыс. бактериальных тел на 1 мм³ свежей мочи, взятой приблизительно стерильным способом – в основном из средней струи, является достоверной на наличие пиелонефрита. По мнению некоторых авторов, эта величина составляет 150 тыс. для мужчин и 300 тыс. для женщин.

Необходимо подчеркнуть особое диагностическое значение сопоставления лейкоцитурии с бактериурией. Каждый из этих двух показателей в отдельности не может служить бесспорным признаком инфекционного процесса в почках или мочевых путях, тогда как вместе взятые они подтверждают этот диагноз. При наличии третьего признака – присутствия активных лейкоцитов – диагноз ХПН становится еще более убедительным.

Гематурия (эритроцитурия) при ХПН наблюдается редко и бывает незначительной. Выраженная гематурия обнаруживается при сочетании ХПН с мочекаменной болезнью, туберкулезом почек или циститом, а также иногда в поздних стадиях при пиелонефритическом сморщивании почек, в связи с разрывом расширенных почечных вен.

Протеинурия при ХПН, как правило, бывает незначительной и не достигает 1%. Когда присоединяется нефротический синдром, то на фоне признаков пиелонефрита появляются массивная протеинурия, цилиндрурия, гиперхолестеринемия, гипопроteinемия и отеки.

Клиническая классификация ХПН в зависимости от активности воспалительного процесса в почке (Н.А. Лопаткин, 1982)

I. Фаза активного воспалительного процесса:

- а) лейкоцитурия – 25 тыс. и более в 1 мл мочи;
- б) бактериурия – 100 тыс. и более в 1 мл мочи;
- в) активные лейкоциты (30% и более) в моче всех больных;
- г) клетки Штернгеймера–Мальбина в моче у 25–50% больных;
- д) титр антибактериальных антител повышен у 60–70% больных;
- е) СОЭ – выше 12 мм/ч у 50–70% больных.

II. Фаза латентного воспалительного процесса:

- а) лейкоцитурия – до 25 тыс. в 1 мл мочи;
- б) бактериурия отсутствует либо не превышает 10 тыс. в 1 мл мочи;
- в) активные лейкоциты мочи (15–30%) у 50–70% больных;

г) клетки Штернгеймера–Мальбина отсутствуют (исключение составляют больные со сниженной концентрационной способностью почек);

д) титр антибактериальных антител нормальный;

е) СОЭ – не выше 12 мм/ч.

III. Фаза ремиссии или клинического выздоровления:

а) лейкоцитурия отсутствует;

б) бактериурия отсутствует;

в) активные лейкоциты отсутствуют;

г) клетки Штернгеймера–Мальбина отсутствуют;

д) титр антибактериальных антител нормальный;

е) СОЭ – менее 12 мм/ч.

Прогресс в области методов исследования выдвигает новые возможности диагностики ХПН. В последние годы все большее значение приобретает определение низкомолекулярного белка – (β_2 -микроглобулина) – в моче и крови.

β_2 -микроглобулин присутствует практически во всех биологических жидкостях организма и выводится только почками. Вследствие небольших размеров молекулы он полностью фильтруется через основную мембрану гломерул. Реабсорбционная способность белка составляет 99,9%, таким образом, лишь 0,1% от общей концентрации этого белка присутствует в конечной моче. Экскреция β_2 -микроглобулина с мочой не зависит от диуреза; только нарушение процесса канальцевой реабсорбции и катаболизма будет приводить к повышению его уровня в моче. Следовательно, обнаружение повышенной концентрации этого микробелка в моче – надежный и ранний тест в проведении диагностики ХПН.

Большое значение в последние годы приобретают методы оценки иммунологической реактивности, определения титров антибактериальных антител, иммунокомпетентных В-клеток.

В крови у больных ХПН очень рано обнаруживается анемия различной степени, обычно нормохромного или гипохромного типа. Для такой анемии характерна устойчивость к проводимой терапии. СОЭ ускоряется в самом начале заболевания и нередко достигает высоких величин при удовлетворительном состоянии больного. Почти всегда наблюдаются лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево и лимфопения.

Небольшую информативность в диагностике ХПН имеет определение общего белка и его фракций, мочевины, креатинина. Ценность этих показателей возрастает при активном пиелонефритическом процессе, а также по мере утяжеления пиелонефрита.

Существенную помощь в диагностике ХПН оказывают рентгенологические и радиологические методы исследования. На обзорной рентгенограмме при пиелонефрите находят уменьшение размеров одной из почек, заметное повышение плотности ткани и вертикальное расположение оси пораженной почки.

Особое значение придается проведению экскреторной (инфузионной) урографии и ретроградной пиелографии. Для ХПН характерны асимметрия поражения почек и снижение их функции, которое более четко выявляется на экскреторных урограммах, произведенных в ранние сроки (че-

рез 1, 3, 5 мин) после введения рентгеноконтрастного вещества и в более поздние (через 40 мин, 1 ч, 1,5 ч). На поздних урограммах определяется замедление выделения рентгеноконтрастных веществ более пораженной почкой вследствие задержки их в расширенных канальцах. На начальных стадиях заболевания (инфильтративная фаза) констатируются следующие рентгенологические признаки ХПН: уменьшение плотности тени почек, локальный спазм чашечно-лоханочной системы (раздвижение чашечек, чашечки приобретают форму блюдечка). В поздних стадиях болезни, когда развиваются рубцово-склеротические изменения, появляется гипотония чашечно-лоханочной системы с замедленной уродинамикой верхних мочевых путей, регистрируется симптом края поясничной мышцы (в месте соприкосновения лоханки и мочеточника с краем поясничной мышцы наблюдается ровное уплощение их контура параллельно ему). Чашечки деформируются, приобретая грибовидную и булавовидную формы, сжимаются, шейки их удлиняются и суживаются, сосочки сглаживаются. Картина лоханки в этих случаях напоминает «увядший цветок».

Примерно у 1/3 больных ХПН отмечается симптом Ходсона. Сущность его заключается в том, что на экскреторных или ретроградных пиелограммах линия, соединяющая сосочки пиелонефритической сморщенной почки, оказывается резко извилистой, поскольку она приближается к поверхности почки в местах рубцового изменения паренхимы и удаляется от нее в участках более сохранной ткани. В здоровой почке эта линия равномерно выпуклая, без западений и расположена параллельно наружному контуру почки. При ХПН происходит постепенное уменьшение паренхимы почки, которое может быть точно определено с помощью ренально-кортикального индекса. Он представляет собой показатель отношения площади чашечно-лоханочной системы к площади почки. Ценность этого индекса заключается в том, что он указывает на уменьшение почечной паренхимы, когда без расчетного метода это установить не удастся.

Использование в диагностике ХПН микционной цистографии или ее модификации (рентгеноурокинематографии, крупнокадровой цистоуретрофлюорографии) обнаруживает пузырьно-мочеточниковые рефлюксы и интравезикальную обструкцию. Применение радиоизотопных методов (ренография, динамическая компьютерная сцинтиграфия почек) дает возможность наблюдать асимметрию и изменение характера ренограмм, особенности накопления и распределения изотопов в почке. Динамическая компьютерная сцинтиграфия почек является высокоинформативным методом, позволяющим обнаружить уже в начальной стадии ХПН морфологические изменения в почках, нарушение почечного кровообращения как на уровне магистральных сосудов, так и артериокапиллярной гемодиализации. На гистограммах, полученных при сцинтиграфии, у больных пиелонефритом можно обнаружить значительное нарушение функционального и морфологического состояния почек, выявить функциональную ренальную асимметрию.

Большие возможности неинвазивной диагностики пиелонефрита открывает метод ультразвукового сканирования (ультрасонография, эхо-

графия) почек. Этот метод позволяет выявить расширение почечной лоханки, если она содержит более 4 мл мочи, а в совокупности с клиническими данными определить сторону наибольшего поражения.

В последние годы для диагностики пиелонефрита стали использовать тепловидение и термографию. Отмечается высокая эффективность термографии, которая позволяет констатировать участки повышенной температуры тела в поясничной области, наблюдающиеся при ХПН. Ценную диагностическую информацию дает КТ почек.

Новым интраскопическим методом диагностики ХПН, позволяющим достаточно четко оценить как анатомотопографическое состояние, так и структуру почек, является ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ). Этот метод по своим диагностическим возможностям стоит на одном уровне с инвазивной аортографией и биопсией почек. МРТ, по данным Ю.Н. Беленкова и соавт. (1985), имеет преимущества перед указанными методами в том, что она прежде всего неинвазивна (больным даже не вводится контрастных веществ), безопасна для пациентов, дает возможность динамического наблюдения за больными. ЯМРТ открывает широкие перспективы диагностики заболеваний как в клинической практике в целом, так и при амбулаторных исследованиях.

Высокоинформативные сведения об архитектонике почки при ХПН позволяет получить почечная артериография. Различают 3 стадии сосудистых изменений в почках при пиелонефрите. Для I стадии характерно уменьшение мелких сегментарных артерий вплоть до их полного исчезновения. Крупные сегментарные почечные артерии короткие, конические сужены к периферии и почти не имеют ветвей – симптом «обгоревшего дерева». Во II стадии выявляется сужение всего сосудистого артериального русла почки. На нефрограммах отмечают уменьшение размеров и деформацию контуров почки. В III стадии, характеризующейся сморщиванием почки, наступают резкая деформация, сужение и уменьшение количества сосудов почки.

Биопсия почки обычно становится заключительным этапом проводимого исследования. Она показана в тех случаях, когда возникают большие затруднения в диагностике генеза АГ. В постановке диагноза ХПН биопсия почки имеет значение только в случаях обнаружения патологии; отрицательный результат исследования не исключает наличия пиелонефрита. Авторы, изучавшие этот вопрос, едины в том, что с помощью пункционной биопсии почки диагноз у больных ХПН удается подтвердить примерно в 70% случаев. Примерно у 10% больных извлекается нормальная почечная ткань, у 20% распознать заболевание по изменениям, выявленным в биоптате, бывает невозможно. По мнению Г. Маждракова, Н. Попова (1980), на результат пункционной биопсии почки в связи с секторным характером поражения при ХПН не всегда можно рассчитывать. Чтобы оценить природу и активность процесса в таких случаях, необходимо взять больше материала, чем при других почечных поражениях. Однако нет морфологических признаков, специфических для пиелонефрита (А.И. Шпигель, 1986). Вместе с тем А.М. Вихерт считает, что гистологически диагноз ХПН можно поставить с уверенностью в том случае,

если в биоптате имеется сочетание следующих элементов: 1) очагово-интерстициальный склероз с инфильтратами, лимфогистиоцитарными элементами, нейтрофилами, атрофией канальцев в зоне интерстициального склероза; 2) характерная картина атрофии эпителия канальцев с расширением их просвета и заполнением их сгустившимися белковыми массами – тиреоидизация; 3) перигломерулярный, экстракапиллярный склероз, внутренняя водянка клубочка – гломерулогидроз; 4) группирование до 10–15 клубочков в одном поле зрения малого увеличения; 5) продуктивный эндартериит и периваскулярный склероз, вызывающий деформацию стенки и просвета сосуда.

Хронический пиелонефрит и артериальная гипертензия. Почка играют одну из ведущих ролей в регуляции АД. Они обеспечивают баланс натрия и воды, являются местом образования прессорных и депрессорных веществ.

АГ при заболеваниях почек, по мнению А.Л. Мясникова (1965), – классический симптом, сопровождающий почти все заболевания почек. АГ при ХПН встречается в 1/3–1/2 случаев; приблизительно в 25% наблюдений в начальной стадии и в 70% случаев в далеко зашедшей стадии ХПН (Н.А. Ратнер, 1974; Г. Маждраков, Н. Попов, 1980; Brod и соавт., 1975). АГ – частый и нередко единственный клинический симптом ХПН. Существование АГ при латентном варианте течения ХПН иногда уводит мысль врача от диагноза пиелонефрита, а наличие незначительной эритроцитурии и протеинурии объясняют гипертоническим синдромом. Следовательно, отсутствие адекватного лечения в течение ряда лет приводит к хронической почечной недостаточности и уремии. Однако во многих случаях исходная органическая основа пиелонефрита представляется очевидной (мужчины с аденомой предстательной железы, опухолями почек; лица, страдающие мочекаменной болезнью или имеющие врожденные дефекты почек: гипоплазию, дистопию, кисты, аномалии лоханок и мочеточников, подковообразную почку и др.).

Согласно современным представлениям в патогенезе АГ при ХПН основную роль играет не атрофия почечной ткани, а воспалительный межпочечный процесс со стороны сосудов и значительное нарушение внутрипочечного кровообращения. Определенное значение в генезе нефрогенной гипертензии придается нарушению венозного оттока, а также состоянию центральных гуморальных механизмов. Существенное значение в развитии и становлении АГ при пиелонефрите имеют гемодинамические (центральные, периферические, микроциркуляция), прессорно-депрессорные (ренин-ангиотензин-альдостероновая, калликреин-кининовая и простагландиновая системы), клеточные (циклические нуклеотиды) и гормональные факторы. Зависимость между ХПН и АГ особенно четко прослеживается в случаях одностороннего пиелонефрита, когда гипертонии удается излечить путем нефрэктомии. Это обстоятельство свидетельствует о ведущей роли ренопрессорного механизма в патогенезе повышенного АД. В последние годы высказываются сомнения в существовании взаимосвязи между АГ и ХПН (Хирманов В.Н., 1982). При этом указывается на вероятность случайного сочетания часто встречающихся

ГБ и пиелонефрита с возможностью нормального АД даже при поздних стадиях ХПН, необязательностью нормализации АД после перенесенной нефрэктомии, с неудачными попытками вызвать в эксперименте сочетание АГ и ХПН. Сведения о механизмах развития гипертензии при ХПН противоречивы. Основным доказательством взаимосвязи ХПН и АГ считается их частое сочетание. Действительно, по данным различных авторов, АГ отмечается у 33–63% больных ХПН, в среднем в 42% случаев. В противоположность ГБ гипертензия при ХПН наблюдается преимущественно в детском и молодом возрасте и значительно чаще протекает злокачественно (Г.Г. Арабидзе, 1986).

У женщин нефрогенная АГ наблюдается при одностороннем пиелонефрите в 30% случаев, а при двустороннем – в 60% и чаще. У 80% женщин почечная АГ обнаруживается в сравнительно молодом возрасте – до 40 лет. Длительное существование ХПН, поражающего прежде всего канальцевую систему почки, лишь через много лет нарушающего ее клубочковый аппарат, а также возможности современной антибактериальной и антигипертензивной терапии позволяют добиваться сравнительно позднего наступления финальной стадии заболевания (Н.А. Лопаткин, А.Л. Шабад, 1985). Этим обстоятельством объясняется тот факт, что летальность женщин от терминальной почечной недостаточности на почве ХПН в возрасте моложе 50 лет составляет 28,2%, старше 50 лет – 71,8% (С.И. Рябов, 1982). Очень часто, особенно у молодых женщин, АГ может принять злокачественный характер течения с тяжелыми явлениями со стороны зрения, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Таким образом, своевременное распознавание генеза АГ обеспечивает прежде всего адекватные методы терапии (в том числе и нефрэктомии пиелонефритической сморщенной почки) и вследствие этого появляется возможность длительной ремиссии нефротической АГ.

Верификация клинического диагноза. Аспекты проведения дифференциальной диагностики. Нефрогенный артериально-гипертонический синдром АГ может наблюдаться при всех паренхиматозных заболеваниях почек, поражениях почечных сосудов, а также при гиперпродукции альдостерона или катехоламинов.

АГ встречается у 20% больных хроническим диффузным гломеруло-нефритом. Основные дифференциально-диагностические признаки гипертонических вариантов ХГН и ХПН следующие. Обычно гипертонический вариант гломеруло-нефрита протекает с умеренным мочевым синдромом (упорная протеинурия – не превышает 1 г/сут, постоянная эритроцитурия и цилиндрурия). Изменения в моче, как правило, выявляются еще до регистрации повышенного АД. Течение хронического нефрита с АГ умеренно прогрессирующее; он обычно «подкрадывается» медленно и незаметно. 10-летняя выживаемость пациентов, по данным некоторых авторов, составляет 50–70%. Дифференциальные возможности возрастают, если появляется нефротический синдром, который встречается в несколько раз чаще при хроническом нефрите, чем при ХПН. В противоположность хроническому нефриту при ХПН, а именно его необструктивной форме, часто констатируют АГ без наличия азотемии. Патологиче-

ские изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных пиелонефритом отмечаются реже и они слабее выражены, чем при нефрите. Клиренс креатинина, тиосульфатная и инулиновая пробы у больных ХПН в течение более длительного времени остаются нормальными, так как клубочки вовлекаются в процесс позднее, чем при хроническом нефрите. Решающими для дифференциальной диагностики часто служат результаты рентгенорадиологических, ультразвуковых методов исследования, а также данные КТ, ЯМРТ, аортографии и биопсии почек.

В основе вазоренальной (реноваскулярной) гипертонии лежит одностороннее (реже двустороннее) сужение главной почечной артерии. Причины стеноза артерии могут быть следующими: 1) фиброзно-мышечная (фибромускулярная) дисплазия; 2) атеросклероз; 3) неспецифический аортоартериит. О вазоренальной гипертонии следует думать при наличии выраженной АГ, особенно диастолического или злокачественного типа, резистентной к стандартной антигипертензивной терапии, у больных без четкой клинической картины ХПН. Важным клиническим признаком данной формы АГ является систолический шум, выслушиваемый в области проекции почечных артерий у 50% больных. Шум лучше выслушивается по средней линии немного латеральнее и сверху от пупка. Иногда шум определяется со стороны спины. Другим клиническим признаком, заставляющим заподозрить вазоренальную АГ, служит асимметрия АД на конечностях. Сочетание этих двух симптомов позволяет не только предположить наличие стеноза почечных артерий, но и заподозрить наиболее вероятную причину их поражения: у молодых – аортоартериит, а в пожилом – атеросклероз. Существенную помощь в диагностике вазоренальной гипертонии оказывает экскреторная урография. Рекомендуется делать снимки через 1, 2 и 5 мин, а затем снимки почек, мочеточников и мочевого пузыря через 10, 15 и 30 мин. Для вазоренальной гипертонии характерны следующие рентгенологические признаки: 1) уменьшение размера почки на пораженной стороне; 2) запоздалое появление контраста на пораженной стороне; 3) повышение контрастности пораженной почки на более поздних снимках. При наличии этих признаков переходят ко второму этапу обследования – аортографии, позволяющей выявить место поражения, его распространенность.

Гипертонии эндокринного генеза (гиперальдостеронизм, ФЦ) также могут маскировать артериальный гипертонический синдром при ХПН. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) связан с аденомой надпочечников. Как при синдроме Конна, так и при ХПН с АГ часто встречающимся симптомом может быть гипокалиемия, что затрудняет дифференциальную диагностику. Клинические признаки гипокалиемии – мышечная слабость, утомляемость, парестезии, судороги, преходящие парезы, полиурия, никтурия, гипостенурия, снижение калия в крови менее 3,5 ммоль/л, а также сегмента ST и появления зубца U на ЭКГ. Для проведения дифференциальной диагностики применяют исследование альдостерона и ренина в крови и моче, ретропневмоперитонеум с томографией, скинтиграфию надпочечников, аортографию, в отдельных случаях селективную флебографию.

Гипертония, связанная с гиперпродукцией катехоламинов (адреналина, норадреналина), обычно обусловлена опухолью мозгового слоя надпочечников – ФЦ. Так же как и при пиелонефрите, АГ при ФЦ носит стойкий характер с высоким уровнем ДАД (более 110 мм рт. ст. – 16 кПа). Однако в отличие от ХПН при ФЦ часто наблюдаются ГК с внезапным повышением АД, сопровождаемые сильной головной болью, потливостью, ознобом, резкой бледностью, лихорадкой, жаждой. Для подтверждения диагноза ФЦ исследуют содержание катехоламинов и их метаболитов в крови и моче (во время криза и через несколько часов после его купирования). Топическую диагностику опухоли осуществляют с помощью рентгенографии надпочечников в условиях ретропневмоперитонеума, аортографии. Иногда используется проба с ганглиоблокатором тропafenом (реджитином).

Дифференциальная диагностика между ХПН с АГ и ГБ (эссенциальной гипертонией) очень трудна. Дело в том, что при длительном течении гипертонического синдрома, обусловленного ХПН, к клинической картине последнего присоединяются сосудистые проявления со стороны других органов, а к ГБ – почечные нарушения. В таких случаях решить, что первично, а что вторично крайне сложно. Вместе с тем дифференциально-диагностические признаки следует искать в анамнезе, клинико-лабораторных особенностях данных заболеваний. Так, анамнестические данные о том, что заболевание началось в раннем детском возрасте приступами лихорадки, болями в поясничной области, нарушениями мочеиспускания и что подобные приступы продолжают появляться время от времени – при простуде, переутомлении – явно указывают на наличие пиелонефрита. Косвенным показателем в этом отношении являются сведения о предшествующих или сопутствующих заболеваниях (мочекаменной болезни, аномалиях мочеполовой системы). Имеет значение и возраст больного. Нефрогенная АГ чаще обнаруживается в детском и юношеском возрасте, ГБ – в более старшем. У пожилых людей в связи с развитием атеросклероза ГБ нередко приобретает характер систолической гипертонии, АГ при ХПН всегда остается систолодиастолической. Синдром злокачественной АГ у больных ГБ встречается значительно реже (3%), чем при ХПН (20%). Наконец, решающими дифференциальными признаками могут оказаться особенности мочевого синдрома, данные неинвазивных и инвазивных методов исследования.

Синдром злокачественной артериальной гипертонии при хроническом пиелонефрите. Злокачественная АГ у больных ХПН встречается приблизительно в 20–30% случаев. Злокачественный синдром АГ наиболее всесторонне представлен в специальной отечественной литературе, в работах Г.Г. Арабидзе (1985). Для диагностики злокачественной АГ он предлагает выделять определяющие и сопутствующие критерии. К первым относятся следующие: крайне высокое АД (систолическое выше 220 мм рт. ст. – 28 кПа, диастолическое более 130 мм рт. ст. – 16 кПа), тяжелое поражение глазного дна типа нейроретинопатии, кровоизлияния и экссудаты в сетчатке; органические изменения в почках, нередко в сочетании с функциональной недостаточностью.

К сопутствующим (необязательным) критериям относятся гипертоническая энцефалопатия, острая левожелудочковая недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, выраженная почечная недостаточность и микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Клинические проявления АГ злокачественного течения многообразны. Как правило, болезнь протекает тяжело. Чаще страдают люди молодого возраста (преимущественно до 45 лет). Характерны возникновение частых ГК, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, анемия, снижение массы тела, нарастающая головная боль (в области затылка), сопровождаемая рвотой, головокружением. Гипертоническая энцефалопатия может проявляться также нарушением сознания от ступорозного состояния до комы, приступами судорог и преходящих нарушений мозгового кровообращения. Нарушение зрения выражается в возникновении амавроза, тяжелых поражениях глазного дна в виде отеков сетчатки и дисков зрительных нервов, гемо- и плазморрагий. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается появление одышки, нарушений сердечного ритма, симптомов левожелудочковой недостаточности, стенокардии, выраженной гипертрофии ЛЖ.

Классическое проявление злокачественной АГ – поражение почек, сопровождаемое почечной недостаточностью, которая проявляется в нарастании содержания мочевины, креатинина в крови, никтурии, гипостенурии. Однако, как отмечает Г.Г. Арабидзе, следует обращать внимание на отсутствие корреляции между повышением АД и поражением глазного дна, а также внимательно обследовать больных с поражением почек, тем более с почечной недостаточностью, т.е. с развитием фибриноидного некроза сосудов почек. Это обстоятельство имеет важное клиническое значение при определении прогноза и проведении адекватной терапии.

В патогенезе синдрома злокачественной АГ уделяют внимание роли РААС, увеличению ОПСС, повышению продукции норадреналина и антидиуретического гормона (вазопрессина). Взаимодействие и взаимообусловленность этих факторов – причина становления злокачественной АГ. Диагностика злокачественного синдрома АГ строится с соблюдением всех принципов двухэтапной системы обследования больных АГ.

3.2. ЭНДОКРИННЫЕ ГИПЕРТОНИИ

3.2.1. Первичный альдостеронизм

Первичный альдостеронизм (ПА), или синдром Конна – заболевание, возникающее вследствие избыточной секреции альдостерона аденомой клубочковой зоны коры надпочечников, сопровождаемое вторичным синдромом АГ.

Этиология и классификация. Распространенность заболевания составляет 0,5–4% среди больных АГ. Основной причиной возникновения болезни является доброкачественная аденома, продуцирующая альдостерон. В редких случаях выявляются карциномы надпочечников. Заболевание

чаще встречается у женщин (73%) преимущественно молодого возраста. Избирательная локализация альдостеромы (70% больных) – левый надпочечник. Величина альдостером, как правило, не превышает 2–2,5 см.

В практической кардиологии используется классификация, основанная на гуморальных проявлениях ПА (И.К. Шхвацабая, Н.М. Чихладзе, 1984). В интересах дифференциального диагноза и выбора подходов к лечению различают следующие формы гиперальдостеронизма:

1) избыточной секреции альдостерона с низкой активностью ренина в плазме крови;

2) избыточной секреции альдостерона с нормальной или повышенной активностью ренина в плазме крови (вторичный гиперальдостеронизм).

Особого внимания заслуживает форма ПА, протекающая с низкой активностью ренина в плазме, которая наблюдается у 0,5–4% больных АГ.

Клиническая характеристика. В клинической картине ПА можно отметить определенное своеобразие. В зависимости от частоты возникновения заболевания симптомы встречаются в определенной последовательности: мышечная слабость, полиурия (никтурия), головная боль, полидипсия, парестезии, тетания, быстрая утомляемость, мышечный дискомфорт, перемежающиеся параличи, эпилептиформные припадки, снижение зрения, мышечные боли в икроножных мышцах, кистях рук, пальцах стоп, психоастения. Многие из перечисленных симптомов связаны с гипокалиемией и могут носить непостоянный характер, а иногда даже отсутствовать на протяжении нескольких недель.

Наиболее ярким клиническим признаком является мышечная слабость. Она может носить пароксизмальный и постоянный характер. Приступы мышечной слабости обычно возникают в конечностях, мышцах шеи или по всему телу. Больные при этом не в состоянии выполнять привычную работу и даже движения. Длительность приступов варьирует в пределах от нескольких минут до нескольких дней, обычно в зимнее время года.

Первичный альдостеронизм и артериальная гипертензия. АГ при ПА встречается в 100% случаев. Описаны лишь единичные наблюдения нормотонического варианта этого синдрома. Уровень АД обычно имеет мягкий и стабильный характер, его показания колеблются в пределах от 150/90 до 180/100 мм рт. ст. Синдром злокачественной АГ (АД выше 220/130 мм рт. ст. и нейроретинопатия) наблюдается в 6% случаев. У 50% больных АГ имеет кризовое течение.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Диагностика ПА построена на клинических, инструментальных и лабораторных данных. На фоне описанных клинических симптомов у пациентов с ПА можно наблюдать патологические измене-

ния в органах, выявляемые как с помощью рутинных (ЭКГ), так и при исследовании современными информационными методами (КТ).

При проведении ЭхоКГ у пациентов отмечается склонность к брадикардии. Нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии встречаются у 50% больных, причем анализ холтеровского мониторирования позволяет установить большую их частоту вечером. Изменения ЭКГ, связанные с гипокалиемией, проявляются в виде уменьшения амплитуды зубца *T* и увеличения амплитуды зубца *U*, наиболее выражены в левых грудных отведениях. В то же время ЭКГ при наличии ПА и гипокалиемии может быть нормальной.

В качестве скринирующего теста при диагностике ПА можно применять ультразвуковое сканирование надпочечников. С помощью УЗИ возможна визуализация аденомы размером более 2,5–3 см.

Наиболее информативны для топической диагностики альдостером на сегодняшний день КТ и МРТ, диагностическая точность которых достигает 70–87%. Плотность альдостером обычно низка – в среднем 10 ед. н. КТ проводят, как правило, по программе с толщиной срезов 3–5 мм, что позволяет провести более глубокий анализ структуры надпочечников. Следует отметить, что наличие гиперплазии надпочечников может свидетельствовать об аденоматозной (микронодулярной) форме ПА. В этих случаях для диагностики заболевания принимают во внимание весь клинико-параклинический комплекс симптомов.

Важное значение в верификации ПА имеют лабораторные показатели. Прежде всего необходимо определить содержание калия в плазме крови. Гипокалиемией считается его уровень ниже 3,6–3,8 ммоль/л. Стойкая гипокалиемия отмечается у 85% больных ПА. Для выявления связи электролитных нарушений с избыточной продукцией альдостерона может быть использована проба с верошпироном. При его приеме в дозе 250–300 мг/сут в течение 10–15 дней при всех формах гиперальдостеронизма увеличивается содержание калия в плазме, уменьшается калийурез, становится менее выраженной никтурия, снижается АД. В то же время этот тест не позволяет диагностировать именно ПА, а свидетельствует лишь о связи заболевания с гиперпродукцией альдостерона.

Наряду с гипокалиемией развиваются гипомагниемия и гипернатриемия. Уровни кальция, мочевой кислоты, сахара в крови обычно нормальны.

Повреждающее воздействие гиперсекреции альдостерона на транспорт электролитов в почках и почечную ткань, а также гипокалиемии приводят к развитию гипокалиемической тубулопатии. Вследствие этого снижается концентрационная функция почек, выявляется щелочная реакция мочи, возникают никтурия, полиурия, изотенурия, у 30% больных наблюдается умеренная протеинурия.

Дифференциальная диагностика ПА строится на сравнении данного состояния с вторичным альдостеронизмом. Последний может возникать при следующих заболеваниях: ГБ (злокачественная форма), ренинсекретирующая опухоль юкстагломерулярного аппарата почки, реноваскулярная гипертензия, двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, карци-

нома, продуцирующая альдостерон, гипертензия у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

В отличие от ПА при этих формах активность ренина в плазме повышена, отмечается некоторое понижение концентрации ионов натрия в плазме. Кроме того, с целью дифференциации используют различные нагрузочные пробы (диуретиками, солевыми растворами, дексаметазоном, 4-часовой ходьбой, ортостатической нагрузкой). Применяя перечисленные функциональные тесты, можно довести алгоритм дифференциальной диагностики до уровня обнаружения опухолевой формы альдостеронизма с последующей топической диагностикой ПА.

3.2.2. Синдром Иценко–Кушинга

Болезнь и синдром Иценко–Кушинга – заболевание, характеризующееся повышенной продукцией кортизола вследствие усиленной стимуляции коры надпочечников гипофизарным или эктопически секретируемым адренокортикотропином или секреции стероидов опухолью надпочечника.

Этот синдром характеризуется нарушением углеводного и белкового, жирового и электролитного обменов. Обычно под болезнью Иценко–Кушинга понимают гиперплазию эпителиальных клеток коры надпочечников, а к синдрому Иценко–Кушинга относят опухоли коркового вещества надпочечников и эктопический АКТГ-синдром, а также заболевания с неустановленным характером морфологических изменений в гипофизе и коре надпочечников. В последнее время все чаще как в России, так и за рубежом, в соответствии с Международной классификацией, при обозначении всех форм заболевания используется единый термин «синдром Иценко–Кушинга», который и применен в настоящей работе.

Распространенность. Имеется сообщение, что данное заболевание в общей популяции людей встречается у 0,1% населения и обуславливает развитие 0,5% всех случаев АГ. По статистике патологоанатомических вскрытий, частота выявления болезни и синдрома Иценко–Кушинга составляет от 0,05 до 0,13%. Наиболее часто синдром Иценко–Кушинга развивается у людей в возрасте 20–40 лет, однако описаны случаи заболевания у детей до 1 года и у лиц старше 70 лет, причем женщины болеют в 2–4 раза чаще мужчин, так как заболевание может развиваться после родов.

Этиология, патогенез, морфогенез. Среди этиологических факторов, приводящих к развитию синдрома Иценко–Кушинга, отмечают воспалительные заболевания головного мозга с вовлечением в процесс гипоталамуса и гипофиза, черепно-мозговая травма, психический стресс, беременность, климакс. Описаны семейные формы гиперкортизолизма. Вместе с тем многие исследователи не признают причинно-следственной связи между этими факторами и развитием синдрома Иценко–Кушинга, полагая, что речь идет о совпадении. Передозировка препаратов кортизола также приводит к развитию «кушингоидных» проявлений. Ятрогенный гиперкортизолизм не следует рассматривать как самостоятельное заболевание из-за того, что после отмены этих препаратов «кушингоидные» проявления устраняются. Следует подчеркнуть, что вопросы этиологии синдрома Иценко–Кушинга не относятся к числу решенных окончательно.

Синдром Иценко–Кушинга обнаруживается у 60–70% лиц с эндогенным гиперкортизолизмом, у 20–25% – с кортикостеромой и раком коры надпочечника, у 10–18% больных – с эктопическим АКТГ-синдромом. В 70% синдрома Иценко–Кушинга вызывается АКТГ-продуцирующей микроаденомой гипофиза, в 4–10% – макроаденомой, а у 20–26% больных не удается выявить каких-либо морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области. Из опухолей надпочечников примерно 2/3 оказываются доброкачественными, а 1/3 – злокачественными.

Доброкачественные опухоли (кортикостеромы) делятся на светлоклеточные аденомы мономорфного строения, темноклеточные, смешанные (темно-светлоклеточные) аденомы полиморфного строения. Темноклеточные и смешанные кортикостеромы в полной мере являются источником гиперкортизолизма и приводят к угнетению функциональной активности неопухолевого надпочечниковой ткани, тогда как светлоклеточные аденомы обычно развиваются на фоне гиперплазированной коры надпочечников и их удаление не приводит к ликвидации гиперкортизолизма. Злокачественные опухоли коры надпочечников, вызывающие синдром Иценко–Кушинга, делятся на опухоли с различной дифференцировкой (малигнизированные аденомы или аденомы с морфологическими признаками злокачественного роста) и опухоли анапластического, низкодифференцированного строения.

Несколько обособленными являются формы заболевания, связанные с опухолями внегипофизарной локализации, продуцирующие АКТГ или АКТГ-подобные вещества. Эктопический АКТГ-синдром вызывается опухолями как злокачественными, так и доброкачественными, негипофизарной локализации, располагающимися в легких, поджелудочной железе и других органах, клетки которых исходят из APUD-системы.

В последние годы появились сообщения об особой форме эндогенного гиперкортизолизма, характеризующегося узелковой гиперплазией надпочечников, низким уровнем АКТГ и подавляемостью секреции кортизола даже высокими дозами дексаметазона. Исследователи полагают, что в крови таких больных имеются вещества, отличные от АКТГ и обладающие способностью стимулировать рост и функциональную активность пучковой зоны коры надпочечников и, возможно, относящиеся к классу иммуноглобулинов.

Представления о патогенезе синдрома Иценко–Кушинга отличаются большим разнообразием и до настоящего времени во многом дискуссионны.

Кора надпочечников, являясь органом, реализующим развитие характерных симптомов синдрома Иценко–Кушинга, под воздействием АКТГ секретирует повышенное количество стероидных гормонов и прежде всего кортизола. Секреция аденогипофизом АКТГ в свою очередь стимулируется гипоталамусом. Такое влияние осуществляется посредством специального гормона – кортикотропин-релизинг-фактора или кортиколиберина. Прямых доказательств гиперреактивности кортиколиберина при синдроме Иценко–Кушинга еще не получено, но влияние этого гормона на выделение АКТГ гипофизом установлено. В норме по механизму об-

ратной связи возрастание кортизола выше физиологических уровней ведет к угнетению секреции АКТГ и, возможно, кортиколиберина, что, в свою очередь, вызывает уменьшение выделения кортизола.

Действие этого механизма осуществляется в условиях определенного суточного ритма секреции кортизола и АКТГ. Нормальный суточный ритм секреции кортизола отражается в относительно высоких уровнях плазменного кортизола и уринарных 17-оксикортикостероидов в утренние часы и более низких их величинах в вечернее время. Данные, полученные с помощью радиоиммунологического метода, указывают на наличие подобного суточного ритма и в секреции АКТГ.

При синдроме Иценко–Кушинга в функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наступают существенные патологические изменения. Это выражается не только в нарушении механизма обратной связи, но и в сбое суточного ритма, наблюдается его извращение. Уровни 17-ОКС и АКТГ максимально возрастают в вечернее время и значительно снижаются в утреннее. При этом не наблюдается достаточного угнетения секреции кортизола, а вместе с тем при повышенной его секреции продолжает вырабатываться избыточное количество АКТГ. В то же время следует иметь в виду, что как у больных с гормонально активной опухолью надпочечников, так и у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга АКТГ повышен, и, следовательно, гиперстимуляция надпочечников может происходить при отсутствии высокого уровня АКТГ в крови.

Классификация. В настоящее время используется Международная классификация, принятая 29-й Всемирной ассоциацией здравоохранения в 1980 г.

Синдром Иценко–Кушинга:

- БДУ (без дополнительных указаний, т.е. неуточненный);
- ятрогенный;
- гипофизарного происхождения;
- эктопический АКТГ-синдром;
- гиперсекреция кортизола.

Клиническая характеристика. Клиническая картина синдрома и болезни Иценко–Кушинга достаточно разнообразна. Больные, как правило, предъявляют жалобы на выраженную общую слабость (им трудно преодолеть даже 3–4 ступеньки лестницы), низкую работоспособность, изменение внешнего вида, головную боль и боли в позвоночнике, чаще всего в поясничном его отделе. При наличии СД появляются характерные жалобы. Отмечается избыточное отложение жира в области лица, шеи, туловища при истончении конечностей, лицо становится лунообразным с багряно-цианотичной кожей. Появляются *acne vulgaris*, атрофические полосы растяжения на животе, бедрах, молочных железах. Эти полосы, в отличие от полос при беременности, имеют багрово-синеошный цвет, поэтому их называют *striae rubrum*. На коже лица, спины отмечается повышенная волосистость (гипертрихоз), особенно это заметно у женщин на лице. Нередко отмечается грибковое поражение ногтей – онихомикоз (рис. 7, 8 а, б)

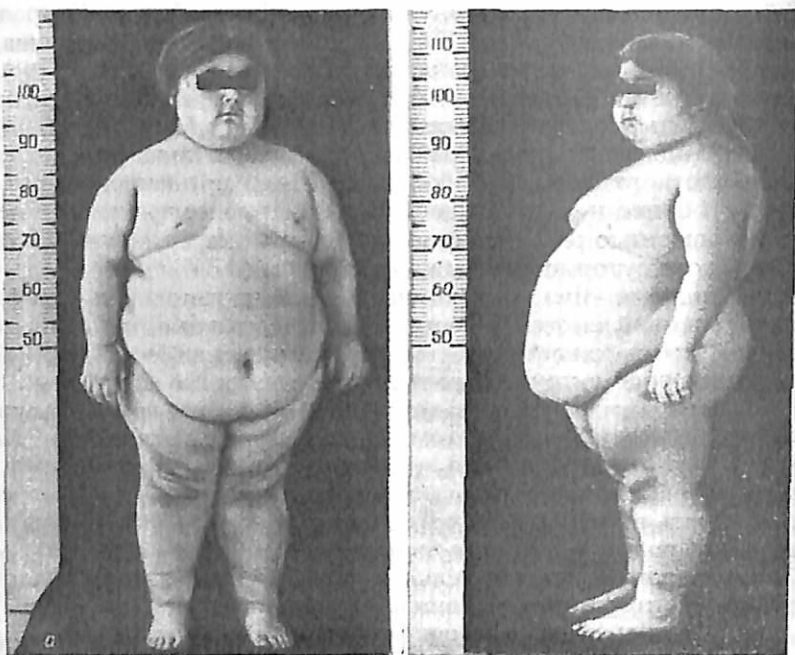
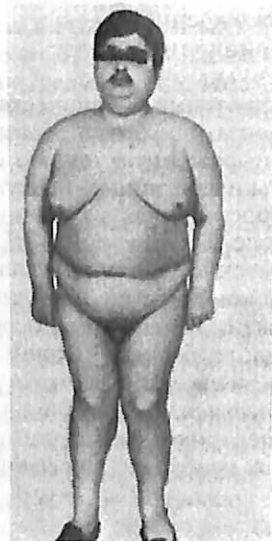
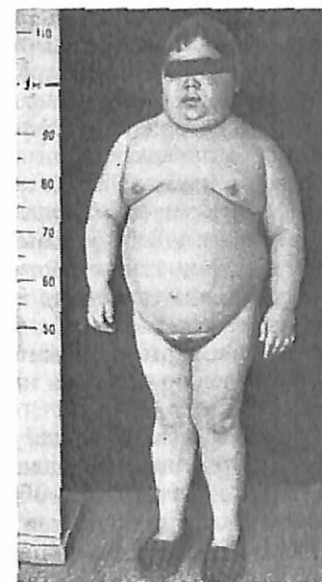


Рис. 7. Синдром Иценко–Кушинга у девочки 6 лет в результате опухоли надпочечников



а



б

Рис. 8 а – характерное перераспределение подкожной жировой клетчатки и задержка роста у девочки 7 лет с болезнью Иценко–Кушинга; б – болезнь Иценко–Кушинга у подростка 15 лет. Типичное ожирение

При осмотре больного часто определяются множественные кровоподтеки и петехии, связанные с повышенной ломкостью мелких кровеносных сосудов. У больных с синдромом Иценко–Кушинга развивается остеопороз. Наиболее часто он выявляется в поясничном отделе позвоночника и приводит к деформации тел позвонков, их уплощению и компрессионным переломам, обуславливающим соответствующую неврологическую симптоматику.

Следует отметить, что различные клинические симптомы заболевания встречаются с различной частотой.

Изучение гемодинамических показателей у больных с синдромом Иценко–Кушинга выявляет выраженные нарушения функций сердечно-сосудистой системы. У 55% больных имеются отклонения от нормы на электрокардиограмме в виде диффузных изменений миокарда. Избыток глюкокортикоидных гормонов при синдроме Иценко–Кушинга оказывает на сердце патологическое воздействие как путем непосредственного влияния на клетки миокарда, так и опосредованно за счет гипокалиемии и нарушения обменных процессов в организме больного.

В клинической картине заболевания одним из частых признаков является АГ, обнаруживаемая в 95,5% случаев. При исследовании пищеварительной системы у больных с синдромом Иценко–Кушинга нередко можно выявить хронический гастродуоденит, язвенную болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки, хронический колит, панкреатит, жировую дистрофию печени, немые язвы. Характерны для данного заболевания нарушения со стороны мочеполовой системы. Клиническим признаком, обнаруживаемым почти у половины пациентов, является ХПН, который часто сочетается с мочекаменной болезнью. Нередко возникает нарушение половой функции, которое проявляется у женщин дисменореей или аменореей, а у мужчин – бесплодием и снижением либидо.

По данным специальной литературы, СД и диабетический тип толерантности к глюкозе встречаются у 84% больных с синдромом Иценко–Кушинга. Диабетогенное влияние глюкокортикоидов при синдроме Иценко–Кушинга, вероятно, реализуется через нарушение метаболизма, вызванное развитием резистентности жировой и мышечной ткани к инсулину и усилением глюконеогенеза, что приводит к стимуляции В-клеток поджелудочной железы, повышению секреции инсулина с последующим их истощением и развитием СД.

Со стороны нервной системы отмечаются нарушения психики различной степени выраженности (в виде депрессии, маниакального состояния, нарушений памяти), которые встречаются приблизительно у половины больных. Известны суицидные попытки и случаи самоубийств.

Синдром Иценко–Кушинга и артериальная гипертензия. Патогенетические механизмы развития АГ – одного из наиболее частых проявлений синдрома Иценко–Кушинга – также остаются неуточненными. По гемодинамической характеристике АГ при эндогенном гиперкортизолизме является в первую очередь гипертензией вследствие повышения периферического сопротивления, при этом величина ударного и сердечного выбросов у большинства больных снижена. Уменьшение разовой и минутной производительности сердца объясняется как адаптивной реакцией кровообращения на значительное повышение ОПСС, так и стероидной миокардиодистрофией, сопровождаемой нарушением инотропной функции сердечной мышцы у таких больных.

Важным патогенетическим звеном формирования АГ при синдроме Иценко–Кушинга является значительное увеличение продукции кортизола. Гипертензивный эффект высоких концентраций кортизола в организме объясняется следующим образом. Во-первых, глюкокортикоиды воздействуют на центральную нервную систему (ЦНС) и увеличивают симпатическую активность. Во-вторых, избыточные количества кортизола в организме могут взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами (кортикостероидные рецепторы 1-го типа) сосудистой стенки и почек. В-третьих, возможно, значение имеет воздействие высоких концентраций кортизола на кортикостероидные рецепторы 2-го типа сосудистой стенки, что приводит к увеличению активности натрий-калиевой-аденозинтрифосфатазы (АТФаза) гладкомышечных элементов и вазоспазму. Важную роль в патогенезе АГ у больных эндогенным гиперкортизолизмом играет увеличение чувствительности сосудистой стенки под влиянием гиперкортизолемии к прессорным веществам, таких как норадреналин и АТ II.

Дискуссионным является вопрос о значении РААС в развитии и поддержании АГ у больных с синдромом Иценко–Кушинга. Многие исследователи полагают, что вторичный гиперальдостеронизм – важный фактор повышения АД. Выявлено значительное увеличение активности ренина плазмы и уровня альдостерона у лиц с синдромом Иценко–Кушинга, причем между активностью ренина плазмы, содержанием альдостерона в плазме крови и величиной ОПСС наблюдалась сильная корреляция. Кроме того, доказано, что секреция альдостерона значительно увеличена при раке коры надпочечника. Вместе с тем в работах последних лет продемонстрировано, что у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга наблюдаются нормальные показатели содержания альдостерона в плазме крови и суточной моче. Известно, что помимо плазменной существует тканевая РААС. Причем при АГ именно ренин ткани играет решающую роль в активации РААС.

Ряд авторов полагают, что определенную роль в патогенезе АГ у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга играют прессорные стероиды, отличные от кортизола и альдостерона. В первую очередь это относится к дезоксикортикостерону, 19-нор-дезоксикортикостерону и, возможно, другим вазоактивным стероидам не установленного пока строения. Гиперкортизолизм приводит к усилению синтеза липокортина, угнетающего мембранную фосфолипазу А2. Это может вызвать уменьшение продукции депрессорных простагландинов. Кроме того, снижение экскреции калликреина с суточной мочой у больных с синдромом Иценко–Кушинга свидетельствует о снижении у них функциональной активности такой депрессорной системы, как калликреин-кининовая. Недостаточность депрессорных систем у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга может возникать также на уровне взаимодействия эндотелий – гладкая мускулатура сосуда. Гиперкортизолизм приводит к дисбалансу продукции эндотелиального фактора релаксации сосудов и эндотелина, а также к снижению эндотелийзависимого торможения репликации гладкомышечных клеток.

Вместе с тем необходимо отметить, что у больных с синдромом Иценко–Кушинга увеличена секреция вазопрессина, стимулирующего натрийурез и вызывающего вазодилатацию. Данная реакция нейрогуморальной регуляторной системы, по-видимому, имеет компенсаторный характер, однако является недостаточной для устранения дисбаланса, возникающего вследствие активации прессорных гормональных систем и угнетения депрессорных звеньев регуляции. Также отмечают, что примерно у 25% больных с синдромом Иценко–Кушинга имеются мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. Ренопаренхиматозный компонент является важным патогенетическим звеном в развитии АГ при синдроме Иценко–Кушинга, причем с сохранением гипертонии у некоторых пациентов даже после радикального устранения гиперкортизолизма определяется, в первую очередь, персистенцией ХПН.

Анализ гемодинамических нарушений, выявленных в процессе исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных эндогенным гиперкортизолизмом, дает возможность утвер-

ждать, что в основе АГ у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга лежит значительное увеличение удельного периферического сопротивления в сочетании с гипокинетическим кровообращением.

У больных с синдромом Иценко–Кушинга выявлен ряд эндокринных нарушений. Отмечается снижение секреции тиреотропина и ТЗ. Нарушение секреции ТТГ объясняется, по-видимому, расстройством гипоталамо-гипофизарной системы при данном заболевании. Снижение уровня ТЗ при нормальном содержании тироксина в сыворотке крови обусловлено как уменьшением ТТГ-активности, так и блокированием синтеза трийодтиронина из Т4 в тканях под влиянием гиперкортизолизма.

Значительное увеличение содержания альдостерона в эритроцитах больных эндогенным гиперкортизолизмом при нормальном уровне альдостерона в плазме крови свидетельствует о депонировании этого гормона в эритроцитах. В специальной литературе имеются сообщения об исследованиях, проведенных *in vitro*, в которых установлено, что увеличение концентрации кортизола в инкубационной среде стимулирует транспорт меченого альдостерона в эритроциты. Можно полагать, что депонирование альдостерона в эритроцитах является компенсаторной реакцией у больных с синдромом Иценко–Кушинга, направленной на уменьшение влияния усиленной продукции альдостерона на гемодинамику и обменные процессы. Это подтверждается нормальным содержанием альдостерона в мышечной ткани больных. Известно, что мускулатура не является органом-мишенью для минералокортикоидов. Следует отметить, что у больных с синдромом Иценко–Кушинга было значительно увеличено содержание кортизола в эритроцитах. Установлено, что эритроциты здоровых людей содержат кортизол и участвуют в его транспорте к тканям. По-видимому, у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга эритроциты также переносят кортизол от надпочечников к различным тканям организма. Обращало на себя внимание, что средний уровень кортизола в плазме крови у больных превышал нормальные величины в 1,4 раза, а в эритроцитах – в 4,7 раза, причем содержание кортизола в эритроцитах было увеличено как у пациентов с повышенным, так и с нормальным уровнем данного гормона в плазме крови. Видимо, связь кортизола с эритроцитами является более стабильной, чем с белками плазмы. Это позволяет рекомендовать определение уровня кортизола в эритроцитах в качестве дополнительного лабораторного теста для диагностики синдрома Иценко–Кушинга. Изложенное дает возможность выделить основные факторы, определяющие гемодинамические нарушения и поддерживающие у больных синдромом Иценко–Кушинга. Повышение АД у пациентов с синдромом Иценко–Кушинга определяется гиперкортизолизмом, угнетением секреции простагландина E₂, снижением секреции ТЗ, гиперсимпатикотонией, наиболее отчетливо проявляющейся в вечерние часы, а у некоторых больных – увеличением секреции дезоксикортикостерона и вторичным гиперальдостеронизмом. Увеличение секреции предсердного натрийуретического гормона и уровня ионизированного кальция у пациентов с эндогенным гиперкортизолизмом является компенсаторной реакцией нейрогуморальной регуляторной системы в ответ на повышение АД,

которая, однако, недостаточна для восстановления нарушенного баланса между прессорными и депрессорными звеньями регуляции.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. В диагностике эндогенного гиперкортизолизма выделяют 2 этапа: установление диагноза синдрома Иценко–Кушинга и определение его клинической формы. Проведение первого этапа связано с необходимостью установления наличия гиперкортизолизма, второго – с выявлением характера изменений в гипофизе, надпочечниках. На первом этапе диагностики синдрома Иценко–Кушинга используют специальные лабораторные методы исследования.

При общем лабораторном обследовании отмечают полицитемия, лейкоцитоз, снижение толерантности к глюкозе, умеренная гипокалиемия. Уточнить диагноз позволяют специальные тесты: повышенная экскреция 17-ОКС и 17-КС с мочой за сутки. Только при положительном результате этого скринингового теста переходят к установлению причины гиперкортизолизма путем определения уровня АКТГ в крови и дексаметазоновой пробы. Меньшее диагностическое значение имеет увеличение уровня кортизола в крови. Для гиперкортизолизма гипофизарного происхождения, наряду с повышением уровня кортизола, характерны увеличение содержания в крови АКТГ в базальных условиях и подавление его секреции после приема дексаметазона. При этом снижаются также содержание 17-ОКС в крови и их экскреция с мочой. При синдроме Иценко–Кушинга повышенная продукция кортизола угнетает гипоталамо-гипофизарную ось и вызывает снижение уровня АКТГ, а прием дексаметазона не приводит к уменьшению выработки кортизола и его содержания в плазме крови.

Рентгенодиагностика опухолей гипофиза и надпочечников представляет значительную сложность. В большинстве случаев на обычном снимке какие-либо изменения органов отсутствуют. Более информативна КТ или ЯМР-визуализация области турецкого седла, которая позволяет обнаружить его расширение и разрушение. Косвенные признаки опухоли надпочечника изредка определяются при проведении экскреторной урографии и УЗИ почек. В ряде случаев, однако, даже КТ и ЯМР не позволяют обнаружить опухоль, в связи с чем приходится идти на пробную операцию. При карциноме надпочечника могут оказаться полезными селективная ангиография и флебография с раздельным забором проб крови из обеих надпочечниковых вен.

3.2.3. Феохромоцитома

Феохромоцитомы (ФЦ) – это доброкачественные или злокачественные опухоли хромоаффинной ткани надпочечниковой или вненадпочечниковой (параганглиомы) локализации, продуцирующие и секретирующие в кровь катехоламины: норадреналин, адреналин и дофамин. Эти опухоли стали называть ФЦ на основании способности их клеток окрашиваться солями хрома в бурый цвет (феос – бурый), или хромоаффиномами, подчеркивая этим происхождение их из ткани, хорошо окрашивающейся солями хрома (хромоаффинной ткани).

Первое сообщение об этом заболевании появилось в 1886 г., когда немецкий патологоанатом Френкель обнаружил на вскрытии новообразование, исходящее из мозгового слоя обоих надпочечников у 18-летней девушки, умершей при явлениях прогрессирования АГ. В международной классификации болезней 10-го пересмотра перечень нейроэндокринных опухолей, секретирующих катехоламины, насчитывает более 10 наименований.

Распространенность ФЦ в общей популяции составляет 1 случай на 100 тыс. населения, а заболеваемость в штате Миннесота (США), как указывают, 1–2 случая на 100 тыс. населения в год.

Значительное число исследований посвящено изучению частоты ФЦ среди лиц, страдающих АГ. Так, по некоторым данным ФЦ выявляется у 0,5–1% больных АГ.

По статистике патологоанатомических исследований хромоаффиномы выявляются в 0,3% аутопсий. ФЦ могут встречаться у людей в любом возрасте, поражая с одинаковой частотой мужчин и женщин, однако наиболее часто опухоль обнаруживается у лиц в возрасте 40–49 лет.

Этиология, патогенез, морфогенез. Причины возникновения опухолей хромоаффинной ткани пока не выяснены. Определенную роль в возникновении ФЦ играют нарушения гормонального равновесия в организме. В подтверждение этого факта в литературе приводятся различные экспериментальные данные. Так, при длительном введении крысам соматотропного гормона гипофиза и эстрогенов наблюдается развитие хромоаффиномы.

Макроскопически опухоли имеют округлую форму, окружены плотной капсулой. Масса новообразований составляет чаще всего от 20 до 100 г, однако встречаются опухоли массой и до 3000 г. Как правило, ФЦ обладают мягкоэластической консистенцией, на разрезе имеют пятнистую желто-коричневую окраску, могут быть бледно-серого цвета с очагами кровоизлияний.

По гистологическому строению различают опухоли солидного, альвеолярного, трабекулярного, дискомплексированного и смешанного типов. Примерно в 20% случаев выявляются общепринятые в онкологии гистологические признаки злокачественного роста: клеточный и ядерный полиморфизм, митотическая активность, ангиоинвазия, прорастание капсулы. Однако в большинстве случаев такие опухоли протекают вполне доброкачественно и не дают метастазов. Абсолютно злокачественными следует считать новообразования с выявленными отдаленными метастазами. Такие опухоли называют феохромообластомами. Наиболее важной гистологической особенностью ФЦ является наличие в ее клетках специфических секреторных гранул, содержащих катехоламины. Они хорошо выявляются с помощью методов серебрения по Гримелиусу и Гамперлю–Масону.

Установлено, что любой из перечисленных вариантов ФЦ может быть связан с мутацией RET протоонкогена, расположенной на хромосоме 10. Показано также, что причиной развития ФЦ могут быть делеции в хромосомах 1 и 22 или инактивация туморсупрессорных генов на хромосоме 11.

Современные представления о природе ФЦ допускают участие многих этиологических факторов и механизмов развития, в том числе возможность этапной эволюции и причинно-следственной зависимости между диспластическими процессами различных локализаций. Запуск этих процессов и дальнейшая их трансформация могут быть связаны с генетическими, нейрорефлекторными, дисгормональными, метаболическими и другими условиями и механизмами.

В настоящее время нет веских оснований говорить о специфических мутагенных факторах, индуцирующих развитие ФЦ. Единственным реальным претендентом на роль такого мутагена можно считать высокочастотное магнитное поле.

Современные представления о пусковых механизмах в патогенезе и теоретические обоснования медикаментозного и хирургического лечения ФЦ складываются на основе исследований, показавших, что все физиологические эффекты катехоламинов объясняются их действием через β и α -адренорецепторы. Обобщенные данные последних лет указывают на то, что адреналин оказывает возбуждающее действие преимущественно на $\alpha 2$ - и $\beta 1$ -адренорецепторы.

В основе механизма действия катехоламинов лежит их способность, связываясь с адренорецептором на мембране клетки, воздействовать на внутриклеточные ферментные системы: аденилат-циклаза – циклический аденозинмонофосфат и гуанилат-циклаза – циклический гуанозинмонофосфат. В эксперименте показано, что при введении адреналина учащаются сердечные сокращения, усиливается сердечный выброс, значительно повышается САД. ДАД повышается незначительно или вовсе не изменяется (а иногда и понижается), так как адреналин расширяет сосуды скелетной мускулатуры и снижает вследствие этого общее периферическое сопротивление. Все это при введении большого количества адреналина может повлечь развитие гипотонии и даже коллапса. Адреналин повышает возбудимость миокарда, увеличивает скорость распространения возбуждения по нему, укорачивает рефракторный период, вследствие чего создаются условия для нарушения ритма сердца. Норадреналин повышает как систолическое, так и диастолическое давление, уменьшает ЧСС и практически не изменяет сердечный выброс.

Под воздействием катехоламинов происходит гидролиз ТГ до свободных жирных кислот, окисление которых требует большого количества кислорода, а это, в свою очередь, повышает общую потребность тканей, в том числе и миокарда, в кислороде. В норме липолитическому действию катехоламинов препятствует инсулин, инактивируя липопротеиновую липазу. При гиперкатехоламинемии секреция инсулина уменьшается, что ведет к усилению гликемии и липолиза.

Катехоламины оказывают разобщающее действие на процессы дыхания и фосфорилирования в митохондриях, в результате нарушается электролитный баланс в клетках миокарда, в частности выход ионов калия из митохондрий в цитоплазму. При нарушенном электролитном балансе возникают аритмии.

Описанные процессы приводят к развитию обратимых и необратимых патологических изменений в мышце сердца, к так называемой «катехоламиновой миокардиодистрофии», а иногда и к образованию крупноочаговых инфарктов при отсутствии поражения коронарных сосудов.

Токсическим воздействием катехоламинов на сосуды объясняют и наблюдаемые у больных ФЦ атеросклероз аорты, фибромускулярную дисплазию мышечного слоя артериол. Характерным является раннее поражение мелких артерий головного мозга, нижних конечностей, желудочно-кишечного тракта, легких, почек, глазного дна. К этим изменениям иногда присоединяется тромбоз микроциркуляторного русла с некрозами внутренних органов и гангреной нижних конечностей. Спазм периферических сосудов и централизация кровообращения сопровождаются выходом жидкости из сосудистого русла, развивается гиповолемия.

Катехоламиновая миокардиодистрофия ведет к снижению сократительной способности миокарда. Этому способствует повышение сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, развивающееся в связи со спазмом резистивных сосудов и изменениями в микроциркуляторном русле легких: набуханием и пролиферацией эндотелия, фибромускулярными изменениями. Как правило, у таких больных отмечается снижение ударного выброса ЛЖ, минутный объем кровообращения компенсируется в этих случаях за счет увеличения ЧСС. С развитием левожелудочковой недостаточности происходит дальнейшее повышение давления в малом круге кровообращения. На фоне этих нарушений нередко возникают отек легких и явления правожелудочковой недостаточности.

Клиническая характеристика. Для клинической картины ФЦ характерно значительное разнообразие и непостоянство проявлений. Описано свыше 80 различных симптомов опухолей хромаффинной ткани, ведущее место среди которых занимает АГ (рис. 9).

Наиболее известна классическая – пароксизмальная форма ФЦ, когда возникает ГК с повышением АД до 300 мм рт. ст. и выше, а в межкризовый период АД остается нормальным. Внезапное повышение АД сопровождается побледнением или покраснением кожных покровов, чувством страха смерти, парестезиями и сердцебиением. Зрачки после кратковременного расширения резко суживаются, нарушается зрение. Отмечаются набухание и растяжение вен шеи, дрожь во всем теле, парестезии, судороги, резкая потливость, ознобы, повышение температуры тела. Нередко появляются одышка, боли в животе, в поясничной области, за грудиной, почти всегда, если приступ развивается после еды, отмечаются тошнота и рвота. Такие приступы продолжаются от нескольких минут до многих часов и заканчиваются улучшением самочувствия, иногда с элементами эйфории, потливостью и обильной полиурией. Весьма важными диагностическими признаками катехоламинового криза являются лейкоцитоз, гипергликемия и глюкозурия. В межкризовый период у некоторых больных выявляется нарушение толерантности к углеводам вплоть до развития СД.

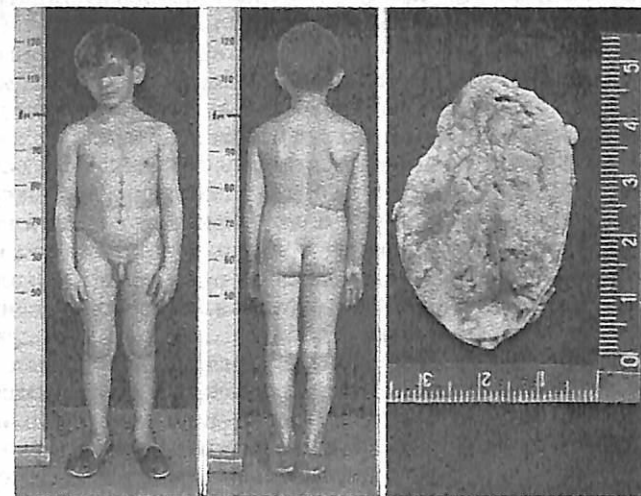


Рис. 9. Феохромоцитома у мальчика 9 лет

Анализируя специальные литературные данные, приведем наиболее часто встречающиеся клинические симптомы у больных с ФЦ: АГ, слабость, снижение работоспособности, головная боль, сердцебиение, постоянная тахикардия, потливость, тремор, головокружение, бледность кожных покровов, эмоциональная лабильность, боли в области сердца, нарушение толерантности к глюкозе, тошнота, рвота, боли в животе.

Следует отметить, что типичная клиническая картина встречается далеко не всегда. Примерно в половине случаев ФЦ протекает атипично. Постоянная форма течения ФЦ характеризуется стойко повышенным АД без кризов и напоминает течение эссенциальной ГБ, от которой ее трудно отличить, и лишь отсутствие эффекта от проводимой при этом заболеванием гипотензивной терапии наводит на мысль о возможности надпочечникового генеза стойкой АГ.

При смешанной форме кризы возникают на фоне постоянно повышенного АД: 170–180/110–120 мм рт. ст. Интенсивность кризов несколько слабее, чем у больных с пароксизмальной формой. У таких пациентов чаще преобладают симптомы хронического поражения сердечно-сосудистой системы. В ряде случаев ФЦ может проявляться беспорядочной сменой гипо- и гипертензивных эпизодов либо состоянием, когда развившийся ГК затягивается и не купируется специальной консервативной терапией с включением α - и β -блокаторов. Такое состояние представляет собой серьезную опасность и угрожает жизни больного.

Примерно у 1–2% пациентов опухоли хромаффинной ткани протекают бессимптомно или проявления новообразования оказываются крайне скудными. Такие ФЦ становятся случайной находкой при выполнении

аутопсии или выявляются при обследовании по поводу других заболеваний.

Следует отметить, что причины, по которым проявления АГ могут быть различными, не вполне ясны до настоящего времени. Проведенные исследования (В.М. Трофимов, В.А. Яковлев, 1995) обнаружили определенную зависимость между морфологическими признаками хромоаффинных опухолей и характером развивающейся у больных АГ. Так, при пароксизмальной форме АГ ФЦ бывает образована преимущественно из клеток с темной цитоплазмой, в то время как при постоянной и смешанной формах хромоаффинные опухоли, как правило, состоят из светлых клеток. Вероятно, в темных хромоаффинных клетках преобладает процесс синтеза и накопления биологически активных веществ с периодическим выделением катехоламинов в кровоток, в светлых же клетках идет преимущественно процесс постоянного выделения адреналина и норадреналина.

По-видимому, в формировании АГ у больных с ФЦ в каждом конкретном случае участвует ряд факторов. Одной из причин отсутствия клинических проявлений может быть незрелость клеток опухоли, неспособность их вырабатывать катехоламины. В других случаях невозможно выделение катехоламинов в кровь в связи со склерозированием ткани.

Однако далеко не все ФЦ остаются бессимптомными в течение всей жизни больного. В ряде случаев они становятся причиной скоростной смерти при проведении различных медицинских манипуляций, оперативных вмешательств по поводу других заболеваний, выполнении физических упражнений, во время родов. Возникновение криза чаще всего связывают в таких случаях с внезапным массивным кровоизлиянием в опухоль.

Феохромоцитома и артериальная гипертензия. Большинство системных нарушений при гиперкатехоламинемии связаны прежде всего с синдромом АГ, которая наблюдается у 76–100% больных с ФЦ. Продуцирующие преимущественно дофамин и адреналин ФЦ протекают с нормальным АД или даже с гипотонией во время кризов.

Различают три варианта АГ у пациентов с ФЦ: пароксизмальный, постоянный и смешанный. Пароксизмальный вариант характеризуется ГК с богатой вегетативной симптоматикой, развивающимися на фоне нормотензии. При постоянном варианте у больных с ФХ постоянно определяются высокие величины АД. На фоне постоянной гипертензии у этих лиц иногда происходит дальнейшее повышение АД, сопровождаемое ухудшением состояния больного, однако клинической картины феохромоцитарного криза с «вегетативной бурей» при этом не наблюдается. Смешанный вариант гипертензии у больных ФЦ характеризуется постоянно повышенным АД и периодически развивающимися типичными катехоламиновыми кризами с увеличением гипертензии, выраженной потливостью, тремором, тошнотой, неопределенного характера болями в животе и груди, парестезиями и т.д. Как указывают некоторые исследователи, пароксизмальный вариант гипертензии наблюдается в 30%, постоянный – в 26% и смешанный – в 44% случаев.

Гемодинамическая характеристика АГ при ФЦ неодинакова у разных больных. У пациентов с постоянным вариантом гипертензии значительно увеличено общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление, а объем циркулирующей крови (ОЦК) и минутный объем снижены примерно на 30% по сравнению с должными величинами. При пароксизмальном и смешанном вариантах повышение АД может происходить как за счет вазоконстрикции, вызывающей увеличение периферического сопротивления, так и за счет усиления работы сердца под влиянием α -адренергических воздействий, что приводит к увеличению ударного и минутного объемов.

Поскольку в основе патогенеза ФЦ лежит увеличение продукции катехоламинов опухолью, гемодинамические изменения у таких больных определяются сочетанным воздействием норадреналина, адреналина и дофамина на сердечно-сосудистую систему. Известно, что норадреналин вызывает спазм артериол и увеличивает сосудистое сопротивление. Адреналин, обладающий преимущественно α -адренергическим эффектом, оказывает положительное инотропное действие на миокард и увеличивает ЧСС, что приводит к увеличению разовой и минутной производительности сердца. Вместе с тем адреналин вызывает вазодилатацию, при этом показатели среднего АД под влиянием избыточных количеств адреналина не изменяются или снижаются. Дофамин обладает гипотензивным эффектом. В большинстве случаев ФЦ секретируют все катехоламины, но в разных пропорциях у различных больных, поэтому считается, что уровень АД у лиц с ФЦ обратно пропорционален отношению дофамин/(норадреналин + адреналин). Однако такая точка зрения не является общепризнанной, поскольку адреналин не может быть однозначно отнесен к прессорным гормонам. Указывают, что у больных ФЦ величина АД прямо пропорциональна продукции норадреналина, а увеличение соотношений адреналин–норадреналин приводит к уменьшению гипертензии.

Ведущая роль гиперкатехоламинемии в развитии АГ у больных ФЦ не вызывает сомнений, однако в настоящее время накоплен значительный материал, позволяющий считать, что в патогенезе гемодинамических нарушений у них участвует целый ряд других гормонов и физиологически активных веществ. В первую очередь это связано с тем, что в ряде случаев опухоль, помимо катехоламинов, продуцирует и другие гормоны, способные регулировать секрецию норадреналина, адреналина и дофамина тканью ФЦ, а также оказывать прямое воздействие на системный кровоток. Так, уровень альдостерона и активность ренина плазмы у пациентов с ФЦ повышены, а секреция простагландина E₂ угнетена, отмечается положительная связь между секрецией дезоксикортикостерона и величиной АД. Эти данные свидетельствуют о том, что формирование гипертензии у пациентов с ФЦ зависит не только от соотношения катехоламинов в крови, но и от активности РААС и гормонов минералокортикоидного ряда.

Роль недостаточности депрессорных регуляторных систем в патогенезе АГ при ФЦ подтверждается исследованием внутриклеточных посредников гормональных воздействий при данном заболевании. При изучении

содержания циклических нуклеотидов в лейкоцитах крови больных ФЦ выявлено снижение уровня цАМФ и цГМФ, которые опосредуют эффекты большинства депрессорных гормонов и физиологически активных веществ.

Основной причиной повышения АД во время феохромоцитарных кризов считается дополнительный выброс норадреналина опухолью, однако немаловажную роль могут играть и рецепторные нарушения. Имеются факты, свидетельствующие о том, что возникновение кризов у больных ФЦ бывает связано не только с увеличением секреции катехоламинов, но также и с изменением чувствительности тканей к воздействию адреналина и норадреналина. Причины таких изменений тканевого звена гормональной регуляции у больных ФЦ в настоящее время неясны и нуждаются в дополнительном изучении. Изменение секреции вазоактивных гормонов во время катехоламиновых кризов исследовано недостаточно. Установлено, что у лиц с ФЦ во время криза значительно увеличивается содержание предсердного натрийуретического гормона в плазме крови, что является компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение объема внеклеточной жидкости и предотвращение декомпенсации сердечной деятельности у таких больных.

Таким образом, при ФЦ практически все органы и ткани подвергаются, с одной стороны, непосредственному воздействию катехоламинов, а с другой, – воздействиям, обусловленным нарушениями сосудистого тонуса и кровоснабжения.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Вариабельность характера АГ в сочетании с самыми разными нервно-вегетативными расстройствами создает объективные трудности в диагностике катехоламинпродуцирующих опухолей. В специальной литературе имеются сведения, что в 30–40% случаев диагноз данного заболевания устанавливается посмертно во время патологоанатомического исследования. Показанием к проведению лабораторной и инструментальной диагностики ФЦ у больных является триада симптомов: постоянная или пароксизмальная АГ, тахикардия и потливость, которые выявляются у 91–95% лиц с данным заболеванием. Диагностика ФЦ состоит из этапа лабораторных исследований и этапа топической диагностики. В настоящее время для лабораторной диагностики ФЦ используется определение показателей катехоламинов, ДОФА и диоксифенилгликоля в плазме крови, а также адреналина, норадреналина, дофамина, ванилилминдальной кислоты и метанефринов в суточной моче. Большинство исследователей считают, что определение экскреции катехоламинов с суточной мочой является более чувствительным и специфичным тестом в диагностике ФЦ, чем содержание этих веществ в плазме крови. Этот факт представляется весьма важным, поскольку радиоэнзимные и радиоиммунологические методы определения катехоламинов в плазме крови пока малодоступны для большинства отечественных лабораторий. Наиболее достоверным способом биохимической диагностики ФЦ является определение экскреции адреналина и норадреналина с суточной мочой, а наименее точным – изучение экскреции ванилилминдальной кислоты.

Что же касается содержания метанефринов в моче, то одновременное исследование экскреции катехоламинов и метанефринов повышает чувствительность диагностики ФЦ до 98–99%. Необходимо учитывать также, что определение дофамина и ДОФА в плазме крови и в моче может быть незаменимым тестом при выявлении дофаминпродуцирующих и злокачественных ФЦ. При сборе мочи на катехоламины следует соблюдать ряд правил: ее следует собирать в темную посуду, а для стабилизации катехоламинов при комнатной температуре необходимо использовать консервант. В связи с тем, что наиболее распространенным методом определения содержания катехоламинов в моче является флюорометрический метод, в день сбора мочи и в предшествующие дни пациенту необходимо избегать употребления продуктов (морковь, свекла, бананы, цитрусовые и т.д.) и лекарств (поливитаминные, тетрациклин и т.д.), содержащих флюоресцирующие вещества.

Лабораторную диагностику ФЦ затрудняет тот факт, что примерно у 2% больных в межкризовом периоде содержание катехоламинов в плазме крови и в суточной моче остается нормальным, а у некоторых пациентов с ГБ уровень катехоламинов умеренно повышен. При диагностике ФЦ разными исследователями в 1960–70-е годы рекомендовались специальные клинические тесты (или пробы), которые можно разделить на две большие группы: провокационные и адренолитические.

Основой провокационных тестов является свойство хромаффинной ткани при раздражении каким-либо физическим или химическим агентом выбрасывать в кровь катехоламины и даже вызывать криз. С этой целью рекомендуется внутривенное введение инсулина, адреналина, гистамина, метилацетилхолина, тирамина, глюкагона и других средств. Адренолитические пробы заключаются во введении веществ, которые способны блокировать прессорное действие катехоламинов на уровне эффекторных клеток и тем самым снижать высокое АД у больных ФЦ. С этой целью используют дибензамин, бензодиазепан, реджитин и тропafen.

Провокационные пробы с гистамином, тирамином, налоксонем, глюкагоном, сульпиридом и т.д. малоспецифичны. Их проведение небезопасно для больного даже после предварительной подготовки с помощью фенотилзина, поэтому их используют редко. Весьма информативна проба с пероральным приемом 0,3 мг клонидина. У пациентов с ГБ клонидин вызывает снижение активности симпатической нервной системы, поэтому уровень норадреналина в плазме крови у них значительно уменьшается через 3 ч после приема препарата. У больных с ФЦ состояние симпатической нервной системы не влияет на продукцию норадреналина опухолью, и секреция норадреналина у них после приема клонидина не изменяется или даже возрастает.

Разработаны биоритмологические критерии диагностики хромаффинном. Так, исследование суточного ритма экскреции адреналина и норадреналина с мочой может быть рекомендовано при проведении дифференциальной диагностики ФЦ и других АГ, при этом диагностическое значение, по-видимому, имеет отсутствие циркадианного ритма экскреции катехоламинов даже при нормальных суммарных показателях за сутки.

Изучение этих же показателей может быть рекомендовано для оценки эффективности хирургического лечения ФЦ, поскольку известно, что после радикального хирургического лечения хромоаффином циркадианный ритм экскреции катехоламинов и их метаболитов нормализуется.

В последние годы диагностика ФЦ обогатилась такими методами исследования, как определение тироксингидроксилазы, хромограминов А и Б, нейропептида Y, секретогранина, синаптофизина, белка S-100 и других субстанций. Однако наряду с положительными отзывами есть сообщения о недостаточной чувствительности и специфичности данных тестов.

После периода некоторого охлаждения к функциональным и фармакодинамическим пробам в публикациях последних лет они вновь упоминаются. В дополнение к известным адреносупрессорным агентам – клоидину, празозину, фентоламину – предложены пробы с пентолиниумом, метоклопрамидом, пратсиолом, нитропруссидом натрия.

Сочетание клинической картины и повышенных уровней экскреции катехоламинов с суточной мочой дает основание для выдвижения диагноза ФЦ и постановки вопроса об установлении локализации опухоли.

Сегодня топическая диагностика надпочечниковых ФЦ не представляет сложностей и может быть успешно осуществлена методом ультразвукового сканирования, ангиографии, КТ и ядерно-магнитного резонанса.

Выявление экстраадренальных ФЦ и метастазов злокачественных хромоаффином может быть осуществлено с помощью сцинтиграфии с ^{131}I -метайодбензилгуанидином, избирательно накапливающимся в хромоаффинной ткани. Перед проведением изотопного исследования щитовидная железа блокируется йодидами, затем внутривенно струйно вводится 0,3–1,0 мКи препарата; визуализация опухоли осуществляется гамма-камерой через 24, 48 и 72 ч после введения изотопа. Чувствительность метода составляет 90%, а специфичность 98–99%. После выявления опухоли с помощью I-метайодбензилгуанидина топическая диагностика проводится с использованием прицельной КТ.

В некоторых случаях, когда локализацию ФЦ не удается установить ни одним из интраскопических методов, предлагается проводить катетеризацию крупных вен и взятие венозной крови из различных участков сосудистого русла с последующим определением уровня катехоламинов в плазме крови.

3.2.4. Диффузный токсический зоб (тиреотоксикоз, гипертиреоз)

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное генетически обусловленное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются увеличение щитовидной железы и синдром тиреотоксикоза, возникающие в результате повышенной секреции тиреоидных гормонов.

Этиология, патогенез, морфогенез. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин – 1:10. Генетический дефект реализуется в дефиците Т-супрессоров. В результате потери иммунологического контроля за вы-

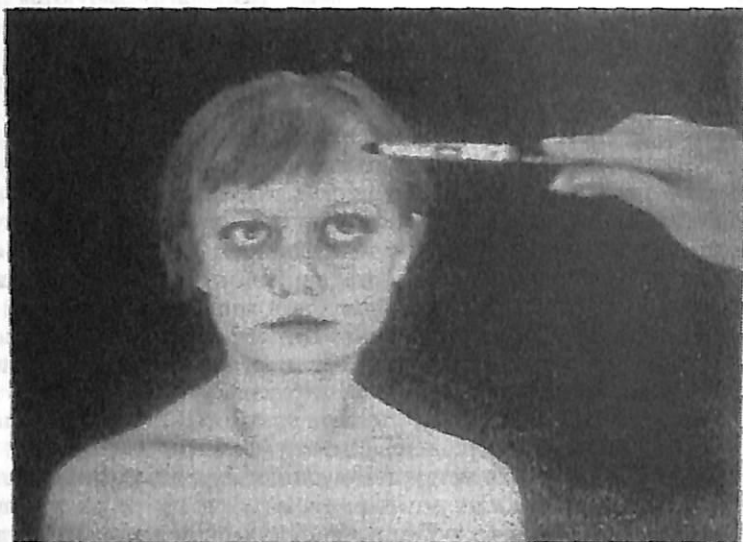
работкой запрещенных клонов Т-лимфоцитов синтезируются тиреоидстимулирующие антитела, которые относятся к группе иммуноглобулинов G. Тиреоидстимулирующие антитела, воздействуя на ТТГ-рецепторы щитовидной железы, вызывают гиперпродукцию тиреоидных гормонов и рост щитовидной железы.

Заболевание провоцируется психическими травмами, острыми и хроническими инфекциями, чрезмерной инсоляцией, приемом больших доз йодистых препаратов («йод-базедов»). В развитии клинических проявлений заболевания определенное значение придается увеличению чувствительности адренорецепторов к катехоламинам в результате избыточной продукции тиреоидных гормонов, что приводит к активации катаболизма белков, торможению перехода углеводов в жиры и мобилизации последних из жировых депо. Наблюдаются снижение массы тела, повышение основного обмена, учащенное сердцебиение, появление потливости, усиление моторики желудочно-кишечного тракта.

Такие проявления, как экзофтальм, увеличение щитовидной железы являются следствием генерализованных иммунопатологических процессов. Согласно современным представлениям аутоантитела могут воздействовать не только на щитовидную железу, вызывая ее увеличение и повышение функции, но и на ткани ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, способствуя развитию офтальмопатии.

Классификация. Различают легкую, среднюю и тяжелую форму тиреотоксикоза. Для легкой формы характерны возбудимость и сниженная работоспособность. Отмечается похудание на 10–15% от исходной массы тела. ЧСС в покое 90–100 уд/мин. При средней тяжести ЧСС достигает 120 уд/мин. Масса пациентов снижается на 20% от исходной. При тяжелом тиреотоксикозе резко повышена нервная возбудимость, полностью утрачивается работоспособность. Тахикардия – более 120 уд/мин. В группу с тяжелым тиреотоксикозом входят также больные, у которых течение заболевания осложнилось мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью, поражением печени, тиреотоксическим кризом.

Клиническая характеристика. В клинической картине у пациентов преобладают жалобы на дрожание конечностей и своеобразное чувство внутренней дрожи, мышечную слабость, утомляемость и плаксивость, неловкость в области шеи, повышенную потливость и плохую переносимость жары. Беспокоят бессонница и быстрое похудание. Нередко наблюдается учащенный стул. У женщин появляется дисменорея, иногда аменорея. Больные многословны, суетливы. Примерно у 70% пациентов ДТЗ наблюдается пучеглазие, иногда асимметричное. Кожа обычно тонкая и теплая, на ощупь «бархатная». Кисти и стопы теплые, влажные. Щитовидная железа в большинстве случаев увеличена диффузно, однако иногда определяется асимметричное ее увеличение, вторичное узловатое. Степень тяжести тиреотоксикоза не зависит от величины щитовидной железы. Над поверхностью железы может выслушиваться шум сосудистого генеза (рис. 10–14).



а



б

Рис. 10. *а* – тяжелый диффузный токсический зоб у девочки 14 лет, тирео-токсическая энцефалопатия, гиподисфункция надпочечников; *б* – резко выраженный симптом Штельвага у девочки 12 лет с диффузным токсическим зобом



Рис. 11 . Тяжелый злокачественный экзофтальм у мальчика 11 лет. Диффузный токсический зоб



Рис. 12. Усиленная пигментация век у девочки с диффузным токсическим зобом (симптом Еллинека)



Рис. 13. Диффузный токсический зоб у мальчика 8 лет. Увеличение щитовидной железы 3–4-й степени, экзофтальм, редкое мигание, широко раскрытые глазные щели



Рис. 14. Диффузный токсический зоб у девочки 11 лет. Экзофтальм, увеличение щитовидной железы 3-й степени

Сердечно-сосудистые расстройства обусловлены патологической чувствительностью сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, с одной стороны, и прямым воздействием избытка тироксина на миокард – с другой. Наиболее частое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия. Она носит стойкий характер, мало изменяясь при перемене горизонтального положения тела на вертикальное. Отмечается умеренное понижение ДАД.

Диффузный токсический зоб и артериальная гипертензия. Патогенез расстройств кровообращения у людей с повышенной функцией щитовидной железы сложен и обусловлен прямым и опосредованным влиянием тиреоидных гормонов на различные звенья сердечно-сосудистой системы. С одной стороны, увеличение ЧСС и минутного объема у гипертиреоидных лиц носит компенсаторный характер в ответ на резкое возрастание активности метаболических процессов и потребности тканей в кислороде под влиянием избыточной секреции тироксина и трийодтиронина. С другой же, при тиреотоксикозе значительно увеличивается термогенез в тканях, что приводит к освобождению локальных вазодилаторов и снижению тонуса артериол, расположенных в коже и мышечной ткани.

Экспериментально доказана возможность прямого действия гормонов щитовидной железы на мембрану гладкомышечных клеток сосудистой стенки, которое обусловлено активацией натрий-калий-АТФазы и нарушением транспорта ионов натрия через клеточную мембрану, что также приводит к уменьшению сосудистого сопротивления.

Следует отметить, что снижение сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения у гипертиреоидных лиц сопровождается повышением давления в системе легочной артерии вследствие гиперволемии и большого венозного возврата. При тиреотоксикозе отмечаются повышение разовой производительности сердца, синдром гипердинамии миокарда, который характеризуется укорочением фазы изометрического сокращения, периода изгнания и продолжительности механической систолы сердца.

Согласно современным представлениям, повышение контрактильной функции сердечной мышцы при тиреотоксикозе связано со способностью Т₃ при взаимодействии с рецепторами ядра кардиомиоцита стимулировать ген, ответственный за синтез изоэнзима миозина с повышенной АТФазной активностью, что увеличивает скорость сокращения миофибрилл. Т₃ также индуцирует синтез мРНК, кодирующей белок для кальций-зависимой АТФазы, тем самым усиливая ее активность и приводя к увеличению числа медленных кальциевых каналов на мембране саркоплазматического ретикулума. Результатом этого действия является возрастание скорости диастолической релаксации миокарда. Кроме того, тиреоидные гормоны обладают неспецифическим анаболическим эффектом, влияя на транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через клеточную мембрану миокардиальных клеток. Среди других факторов, способствующих повышению сердечного выброса при тиреотоксикозе, указыва-

ются увеличение венозного возврата, объема циркулирующей плазмы и массы эритроцитов.

Несмотря на снижение тонуса периферических сосудов вследствие гиперволемии и высокого минутного объема кровообращения у большинства больных с тиреотоксикозом средней и тяжелой степени отмечается повышение САД, что на фоне нормальных или сниженных значений ДАД приводит к увеличению пульсового давления. АД у пациентов с тиреотоксическим зобом возвращается к нормальным величинам после достижения у них эутиреоидного состояния. Вместе с тем в специальной литературе имеются сообщения о том, что у гипертиреоидных людей после нормализации функции щитовидной железы может сохраняться гиперкинетический тип кровообращения и развиваться посттиреотоксическая АГ. У большинства пациентов в возрасте старше 40 лет, продолжительно страдавших тиреотоксикозом средней и тяжелой степени, в отдаленные сроки после перенесенной операции формируется АГ на фоне гипокинетического кровообращения. Причинами увеличения показателей АД у данной категории больных могут быть повышенная секреция катехоламинов и активация РААС.

Следует отметить, что по-прежнему неясен вопрос о роли различных нейрогуморальных факторов в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств при тиреотоксикозе.

Существующее многие годы представление о повышении активности симпатoadренальной системы в условиях избыточной секреции тиреоидных гормонов в дальнейшем не нашло своего подтверждения. В ряде экспериментальных и клинических работ показано, что при гиперфункции щитовидной железы уровень катехоламинов в крови существенно не изменяется и даже может снижаться. Вместе с тем под влиянием тироксина и трийодтиронина в миокарде, жировой и мышечной тканях, эритроцитах увеличивается количество β -адренергических рецепторов, однако данные об их чувствительности к катехоламинам весьма противоречивы.

Представляют интерес данные о снижении уровня ацетилхолина в миокарде и других тканях при экспериментальном тиреотоксикозе вследствие активации тиреоидными гормонами ацетилхолинэстеразы. Авторы полагают, что расстройства вегетативной регуляции аппарата кровообращения при тиреотоксикозе в большей степени обусловлены ослаблением холинергических влияний на сердце и сосуды, а не повышением активности симпатoadренальной системы.

В настоящее время установлено, что избыточная секреция тиреоидных гормонов приводит к увеличению продукции натрийуретического пептида, повышению активности ренина плазмы и АПФ, хотя базальный уровень альдостерона и его секреция существенно не изменяются. Перечисленные гуморальные нарушения вторичны, а их влияние на гемодинамику при тиреотоксикозе требует уточнения.

У некоторых больных с выраженным тиреотоксикозом вследствие метаболических изменений в кардиомиоцитах сократительная способность миокарда может снижаться и приводить к развитию сердечной недостаточности. Основными причинами миокардиодистрофии у гипертиреоид-

ных людей являются токсическое действие избытка тиреоидных гормонов на сердечную мышцу и гиперфункция сердца. Что же касается САД, то оно у больных ДТЗ, как правило, повышено. С одной стороны, при гиперфункции щитовидной железы отмечаются увеличение показателей сердечного выброса и снижение удельного периферического сопротивления. Увеличение ЧСС и минутного объема у гипертиреоидных лиц носит компенсаторный характер в ответ на резкое возрастание активности метаболических процессов и потребности тканей в кислороде под влиянием избыточной секреции тироксина и трийодтиронина. С другой стороны, при тиреотоксикозе значительно увеличивается термогенез в тканях, что приводит к освобождению локальных вазодилататоров и снижению тонуса артериол, расположенных в коже и мышечной ткани. Подобные изменения при данном заболевании связаны также с повышенной продукцией вазоактивных субстанций. В результате увеличения минутного объема сердца и массы циркулирующей крови, с одной стороны, и снижения периферического сопротивления, с другой, при тиреотоксикозе возрастает пульсовое давление.

Стойкая диплопия, резко выраженные нарушения функции экстракулярных мышц, признаки атрофии зрительных нервов, экзофтальм и относительная надпочечниковая недостаточность, наблюдаемые при тиреотоксикозе, определяют глазные симптомы. Наиболее часто встречаются глазные симптомы Грефе, Кохера, Мебиуса, Штельвага, Дальримпля, Елинека. Симптом Грефе – это отставание верхнего века от радужной оболочки при фиксации зрением медленно перемещаемого вниз предмета, при этом между верхним веком и радужной оболочкой остается белая полоска склеры. Симптом Кохера – появление белой полоски склеры между верхним веком и радужной оболочкой при фиксации зрения на предмет, перемещаемый вверх. Симптом Мебиуса заключается в слабости конвергенции, то есть потере способности фиксировать взгляд на предмете, находящемся на близком расстоянии, вследствие преобладания тонуса косых мышц над тонусом конвергирующих внутренних прямых мышц. Симптом Штельвага – редкое (при норме 6–8 раз в одну минуту) и неполное мигание. При выраженном экзофтальме может наблюдаться широкое раскрытие глазных щелей (симптом Дальримпля), обусловленное парезом круговых мышц век. Симптом Елинека характеризуется появлением гиперпигментации век.

Тиреотоксический криз – это остро возникающее и крайне опасное осложнение тиреотоксикоза. Наиболее частой его причиной служат тиреоидэктомия или прием лечебной дозы радиоактивного йода, осуществленные без предварительного достижения эутиреоидного состояния. Кроме того, к развитию тиреотоксического криза могут привести инфекция, физическая и психическая травмы у больного тиреотоксикозом. Для криза заболевания характерны сильное психическое возбуждение, резкий тремор конечностей, выраженная мышечная слабость, гипертермия, тахикардия, превышающая 120 уд/мин. АД, как правило, соответствует тяжести криза. В начальной стадии чаще отмечаются повышение САД и снижение ДАД, реже САД не изменяется, а определяется только снижение

ДАД. Повышение уровня ДАД на ранних стадиях тиреотоксического криза является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о развитии сердечной недостаточности. Усиление секреции кортизола и ускорение его метаболизма под влиянием тиреоидных гормонов приводит к развитию надпочечниковой недостаточности, что вызывает прогрессирующее падение АД, практически всегда наблюдаемое в конечной стадии тиреотоксического криза. Течение криза осложняется присоединением мерцательной аритмии, сердечно-сосудистой недостаточности, рвоты, желтухи. Дальнейшее прогрессирование данного патологического состояния приводит к развитию неврологической симптоматики: появляются нарушение ориентировки, спутанность сознания, затем развивается коматозное состояние.

Предшествующий диагноз ДТЗ, известные этиологические факторы, высокий уровень тиреоидных гормонов и характерная клиническая картина позволяют диагностировать тиреотоксический криз.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Наиболее информативным лабораторным методом диагностики тиреотоксикоза является установление повышенного содержания тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и сниженного уровня ТТГ в крови при радиосатурационном анализе. Определение концентрации белковосвязанного йода имеет меньшее диагностическое значение, поскольку на результаты исследования влияют контакт с йодом, прием йодсодержащих препаратов и другие галогены.

Исследование функции щитовидной железы путем определения захвата радиоактивного йода ^{131}I широко используется в клинической практике. Однако на результаты исследования также влияет контакт пациента с йодом и йодсодержащими препаратами, вызывая «блокаду» захвата радиоiodпрепарата, что может быть причиной диагностической ошибки. Кривая захвата йода ^{131}I является косвенным критерием оценки функций щитовидной железы. Тиреотоксикозу присущ двухфазный характер кривой: повышение захвата в первой фазе с максимальными значениями через 4, 6, 12 или 24 ч с последующим снижением захвата во второй фазе через 12, 24 или 48 ч. Первая фаза характеризует поглощение йода фолликулами, вторая – выведение йода, включенного в процессе синтеза в молекулы тиреоидных гормонов, в кровоток. Типичной ошибкой является установление диагноза «тиреотоксикоз» в случае повышения захвата йода ^{131}I по типу «йодной жажды», когда максимум захвата имеет место через 48 ч. Такой тип кривой характерен для пациентов с эутиреоидным зобом, аутоиммунным тиреоидитом. Использование радиоизотопного сканирования щитовидной железы для оценки ее функции ошибочно. При диффузном характере зоба диагностическая ценность этого метода исследования невелика. Малопригоден он и для решения вопроса о наличии узлов в ткани щитовидной железы, поскольку сканограмма отражает не морфологию, а функциональную активность отдельных участков щитовидной железы. Проведение изотопного исследования показано при подозрении на эктопическое расположение щитовидной железы (в корне языка, за грудиной и др.), аномалию в ее строении, необходимость оце-

нить функциональную активность узла, выявленного при пальпации. Следует помнить, что радиоизотопные методы исследования противопоказаны беременным женщинам и детям.

Основными методами в оценке морфологии щитовидной железы являются ультразвуковое сканирование и тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием пунктата. Для оценки степени смещения органов шеи при зобе 3-й степени, загрудинном его расположении используется рентгеноскопия пищевода. В качестве дополнительного теста в диагностике токсического зоба может помочь биоритмологическое исследование секреции ТТГ. Снижение среднесуточного уровня тиреотропина свидетельствует в пользу гиперфункции щитовидной железы.

3.2.5. Ожирение

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

Ожирение и АГ – одни из главных проблем современной медицины. Их взаимосвязь подтверждена в многочисленных исследованиях. По данным исследования, впервые выявленная АГ в 70% случаев сочетается с ожирением или избыточной массой тела.

Распространенность. Характеризуя эпидемиологическую ситуацию в целом, можно указать, что в экономически развитых странах, включая Россию, в среднем каждый третий житель имеет массу тела, превосходящую максимально допустимую.

Подтвердилась роль ожирения как ФР развития ССЗ, СД и смерти от любых причин. Однако это продемонстрировало зависимость перечисленных показателей от типа ожирения. Информативными маркерами неблагоприятного прогноза оказались отношение окружности талии к окружности бедер и так называемые циклы массы тела (снижение массы тела с последующим увеличением – «ЙО-ЙО-эффект»).

Исследования эпидемиологии ожирения ведутся очень широко и их результаты практически повсеместно весьма неутешительны. Фактически мы имеем дело с эпидемией этого заболевания. Так, в настоящее время в США более 34 млн человек имеют ожирение. По данным исследования (1995 г.), 35% женщин и 31% мужчин в возрасте старше 20 лет, а также 25% детей и подростков больны ожирением. Частота ожирения нарастает с каждым десятилетием. По оценкам А.М. Wolf, G.A. Colditz (1996), ожирение как социальная и медицинская проблема обходится американцам в 49 млрд долларов ежегодно. Что же касается Европы, то здесь, как отмечают исследователи, цифры распространения ожирения хотя и несколько меньше, чем в США, но тоже внушительные. Частота заболевания варьирует в разных странах – она несколько больше на юге континента и несколько меньше в странах Скандинавии.

В Великобритании 37% мужчин и 24% женщин имеют индекс Кетле от 25 до 30 кг/м², а у 8% мужчин и 12% женщин он превосходит 30 кг/м².

В Шотландии этот показатель еще выше. Что же касается зависимости от пола, то практически повсеместно женщины болеют или чаще мужчин, или, во всяком случае, не реже. Исключением из этого правила может служить Финляндия, где, особенно в последние годы, заболеваемость у мужчин стала выше, чем у женщин. Кстати, было установлено, у женщин частота и степень ожирения отчетливо коррелируют с числом рожденных ими детей.

Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков. Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков, однако в дальнейшем как у мужчин, так и у женщин наблюдается рост показателей заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. В пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается. Последнее, по мнению большинства ученых, является мнимым и связано отнюдь не с обратным развитием жировых накоплений, а либо с изменением состава тела – с уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой, либо с более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний.

Ожирение чаще встречается у жителей крупных городов, чем в сельской местности (видимо, обусловлено условиями трудовой деятельности). Ожирение – это патологическое состояние, во многом определяемое наследственным фактором. Так, у родителей с ожирением часто рождаются дети, страдающие впоследствии этим же заболеванием. Тем не менее ожирение – это не жестко детерминированный фенотипический признак. Известно, что избыточное питание в первые 3 мес жизни через усиление дифференциации адипобластов вызывает ожирение, от которого человек страдает потом на всех этапах онтогенеза. Рациональное питание и двигательный режим могут предотвратить реализацию наследственной предрасположенности к ожирению. Генетический фактор определяет ожирение у 70% всех больных с избыточной массой тела. У 30% пациентов ведущую роль в развитии ожирения играет сложившийся стереотип питания в семьях. Тут свою роль играет действие внешних стимулов роста потребления пищи.

За последние 20 лет число людей с ожирением в развитых странах возросло на 54%. При этом на 98% увеличилось число людей, страдающих от морбидного ожирения (сверхожирения).

Этиология, патогенез, морфогенез. Механизмы связи между ожирением и АГ продолжают обсуждаться. Однако не вызывает сомнения, что сочетание этих состояний приводит к существенному повышению риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Связь АД с избыточной массой тела очевидна уже на ранних этапах ее развития. Отчетливые корреляции могут быть результатом зависимости от доминирующего фактора (уровень ДАД, инсулинорезистентность, симпатoadреналовая активность, моногенное расстройство с разнообразными фенотипическими проявлениями) или скорее отражением сложного взаимодействия разнообразных генетических параметров с факторами окружающей среды. Как правило, ожирение и АГ не просто спутники, а компоненты единого синдрома инсулинорезистентности – гиперинсулинемии.

В зависимости от причин развития различают ожирение:

I. Первичное – неизвестной этиологии (идиопатическое).

II. Вторичное:

- 1) алиментарное – несбалансированное питание и гиподинамия;
- 2) церебральное – травма, опухоли головного мозга, ряд нейротропных инфекций;
- 3) эндокринные – синдромы Фрелиха и Иценко–Кушинга, адипозогенитальная дистрофия, гипогонадизм, гипотиреоз;
- 4) наследственные синдром Лоренса–Муна–Бидля и болезнь Гирке.

Помимо абдоминального ожирения и АГ к числу его основных составляющих относится дислипидемия со снижением уровня ХС, ЛПВП и повышением содержания ТГ.

Ожирение сопровождается повышением ОЦК и сердечного выброса, реже – ОПСС. АГ при ожирении лишь частично связана с увеличенным потреблением соли, так как уменьшение массы тела сопровождается снижением АД при неизменном потреблении соли. Повышенная чувствительность к соли, сдвиг кривой зависимости между эффективным натрийурезом и АД вправо скорее вторичны по отношению к гиперинсулинемии. За счет антинатрийуретического действия инсулин уменьшает реабсорбцию натрия в почечных канальцах. В свою очередь, не исключено, что инсулинорезистентность-гиперинсулинемия вторичны по отношению к активации симпатической НС.

Все большее внимание исследователей привлекает к себе гормон лептин, продуцируемый исключительно жировой тканью. Лептин оказывает влияние на ЦНС и вызывает снижение аппетита и повышение расхода энергии. При АГ и ожирении установлены нарушения регулирующих механизмов этой системы, признаки ее локальной активации в органах-мишенях, снижение уровня норадреналина при похудании и т.д.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что активность симпатoadреналовой системы позволяет предсказать развитие АГ при ожирении. Связи между ожирением и АГ оказались многочисленными и, как правило, двухсторонними, поэтому активно обсуждается альтернативная гипотеза о том, что АГ сама по себе может быть причиной ожирения или, по крайней мере, способствует его развитию.

Клиническая характеристика. Ожирение сопровождается нарушениями системной гемодинамики и структурными изменениями миокарда и сосудов. В результате развивается гипертрофия ЛЖ и изменяется реактивность сосудистой стенки. Состояние гемодинамики у больных АГ с ожирением отличается от такового у больных АГ с нормальной массой тела. Для последнего характерны нормальный или сниженный сердечный выброс, уменьшение ОЦК и повышение ОПСС. При ожирении, наоборот, выявляют повышение сердечного выброса и ОЦК при нормальном или даже сниженном ОПСС. Увеличение сердечного выброса в ответ на возросшие метаболические потребности происходит при неизменной ЧСС за счет преимущественного повышения ударного объема. Увеличение ОЦК особенно выражено в кардиопульмональной части циркуляторного русла. (У тучных людей вследствие плохой экскурсии грудной клетки и диафрагмы и недостаточно активного дыхания развивается состояние гипо-

вентиляции. В результате нарушается нормальное обеспечение организма кислородом, и в первую очередь ЦНС. В результате тучные больные находятся в состоянии сонливости, имеют синюшный цвет лица.). На практике можно выявить различные варианты изменений гемодинамики вследствие взаимодействия фенотипических и патогенетических вариантов как ожирения, так и АГ (рис. 15–17).

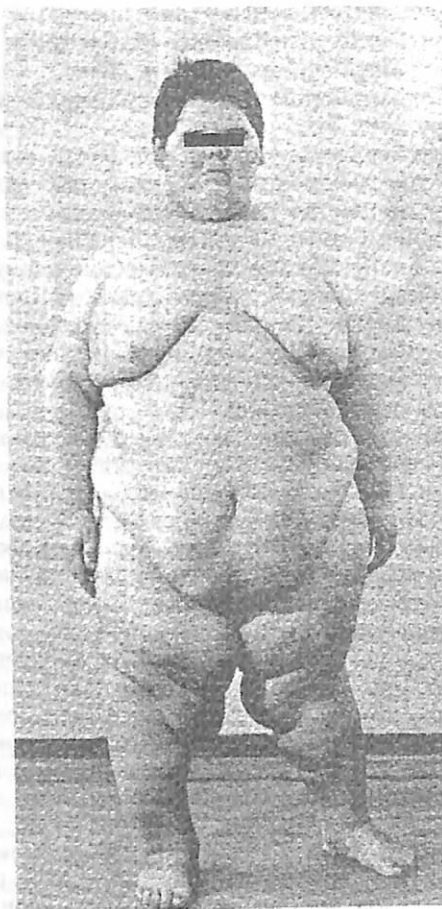


Рис. 15. Церебральное ожирение 4-й степени у мальчика 14 лет, развившееся в течение 12–15 мес после перенесенного энцефалита. Рост 168 см, масса тела 195 кг, избыток массы тела 268,6%

Сосудистые изменения. При ожирении изменяются внеклеточная и внутриклеточная концентрация электролитов, а также показатели кислотно-щелочного равновесия, что приводит к изменению реактивности сосу-

дистой стенки. L. Resnick и соавт. с помощью МРТ продемонстрировали снижение растяжимости аорты при висцеральном ожирении, которое сопровождалось снижением внутриклеточного содержания магния. Ожирение приводит к изменению резистивных сосудов, природа которых окончательно не установлена. Любопытно различие во внутриклеточном содержании электролитов в эритроцитах при АГ и ожирении. У пациентов при ожирении с нормотонией повышено содержание внутриклеточного кальция; при ожирении с АГ и АГ с инсулиннезависимым СД отмечено снижение внутриклеточного уровня магния и рН. Аналогичные изменения в гладкомышечных клетках сосудов могут приводить к повышению их реактивности.

Изменения миокарда. Гемодинамические изменения приводят к увеличению объема камер сердца и повышению давления наполнения ЛЖ. Преимущественное повышение преднагрузки вызывает дилатационное поражение миокарда и/или эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. Отличительными характеристиками последней являются уменьшение коронарного резерва и повышение потребности миокарда в кислороде, высокое систолическое напряжение стенки, снижение фракции выброса. При ожирении и АГ возможно развитие смешанного варианта (эксцентрической-концентрической) гипертрофии ЛЖ. Изменения миокарда при ожирении позволяют объяснить повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности независимо от наличия АГ. Кроме того, они способствуют возникновению аритмий, например дилатация левого предсердия может осложниться мерцанием предсердий. При морфологическом исследовании сердца внезапно умерших молодых людей, страдавших ожирением, обнаруживали выраженную мононуклеарную инфильтрацию в зоне синоатриального узла, а также жировые отложения на всем протяжении проводящей системы. Описаны также липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки. Перечисленные изменения могут стать причиной высокой частоты внезапной смерти при ожирении.

Ожирение сопровождается изменениями циркадного профиля АД. У большинства больных АГ и ожирением отсутствует ночное снижение АД (non dipper), что ассоциируется с повышенной частотой гипертрофии ЛЖ, микроальбуминурией и возникновением цереброваскулярных осложнений.

Изменения почек. Сочетание АГ и ожирения усугубляет поражение почек. Возможно, причиной возникновения АГ у некоторых больных ожирением является первичное поражение почек. В экспериментальных исследованиях были выявлены специфические изменения со стороны почек, связанные с ожирением, позже подтвержденные клинически. К их числу относится задержка соли вследствие повышения реабсорбции натрия, сдвиг кривой натрийуреза вправо в сторону более высоких значений АД, сдавление мозгового вещества, повышение гидростатического давления в почечных клубочках, увеличение фильтрационной фракции, интерстициальная инфильтрация, экспансия внеклеточного матрикса и прогрессирующий нефросклероз.

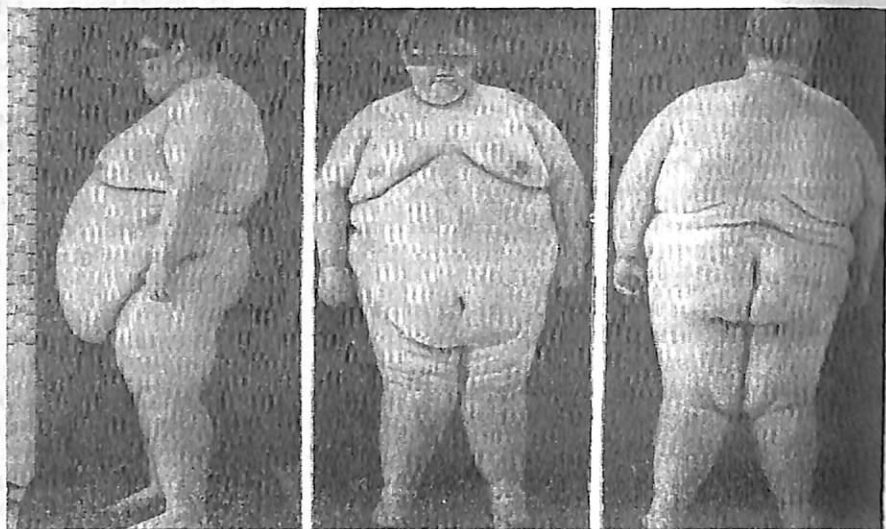


Рис. 16. Ожирение у подростка 10 лет. Масса тела 228 кг

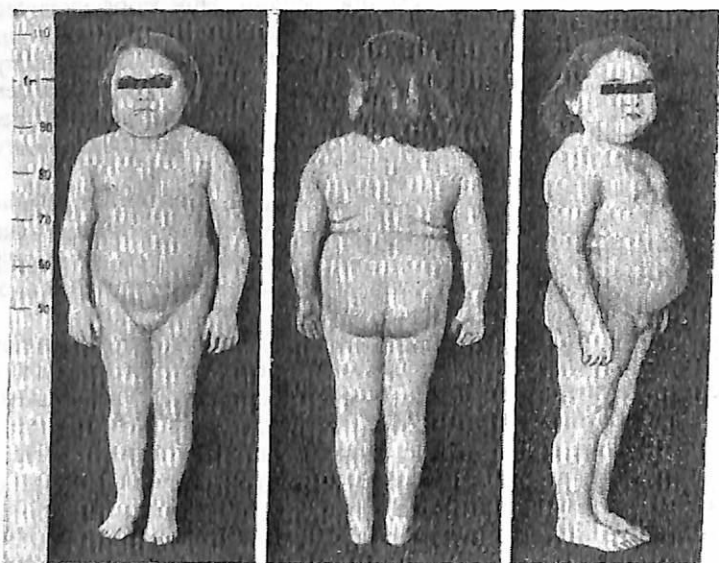


Рис. 17. Ожирение церебрального генеза у девочки 3 1/2 лет.

Масса тела 60 кг

Перечислим фенотипы больных с избыточной массой тела.

Тип 1 (промежуточный) – избыток жировой ткани, равномерное распределение относительно роста. Характеризуется преобладанием общей массы тела над ростом или наличием жировой ткани без преимущественного распределения в какой-либо области тела. Причины, обуславливающие этот тип избыточной массы, очень разнообразны: от избыточного потребления пищи до метаболических нарушений.

Тип 2 (андроидный) – избыток подкожной жировой ткани в торакально-абдоминальной области. Определяется как избыток подкожного жира, распределенного по всему туловищу, в особенности в абдоминальной области, и как эквивалент так называемому андроидному типу распределения жира.

Тип 3 (андроидный) – избыток жировой ткани в абдоминально-висцеральной области – часто является результатом неправильного питания.

Тип 4 (гиноидный) – избыток жировой ткани в ягодично-бедренной области – встречается преимущественно среди женщин. Существует тесная взаимосвязь между избытком жировой ткани в организме и гормональными нарушениями.

Замечено, что при абдоминальном ожирении значительно чаще, чем при глутеофemorальном (по женскому типу), наблюдаются осложнения. Установлено, что осложнения при абдоминальном ожирении отмечаются в более молодом возрасте и при сравнительно меньшем избытке массы тела.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Характер распределения жировой клетчатки можно определить по величине кожной складки, по измерению соответствующих окружностей или с помощью сложных методик, включающих в себя УЗИ, КТ, ЯМР. Согласно одной из наиболее широко распространенных методик распределение жировой клетчатки оценивают по соотношению окружности талии или живота к окружности бедер. Измерение толщины подлопаточной кожной складки также нашло широкое применение. Более сложный метод заключается в анализе величины жировых складок в разных участках тела. Анализ основных компонентов позволяет группировать складки, наиболее близкие по составу; таким образом, оценивается их распределение в целом, а также в центральных областях и на периферии.

Если коэффициент талия/бедро превышает значение 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин, то это является показателем повышенного риска. Именно поэтому таким пациентам настоятельно рекомендуется пройти курс снижения массы тела, даже если их ИМТ находится в области «избыточная масса тела». Для вычисления коэффициента талия/бедро необходимо измерить окружность талии в срединной точке между нижним краем ребер и вершиной таза, а также окружность бедер в точке максимума. В зависимости от того, нарастает ли в данный момент масса тела, остается стабильной или снижается, оправдано подразделение ожирения на прогрессирующее, стабильное или регрессирующее. Предполагается, что при

колебаниях массы тела порядка 2–3 кг в год можно говорить о стабильном ожирении, а вот если масса тела увеличивается на 5 кг в год и более, то есть все основания отнести такие случаи к прогрессирующему ожирению.

Идеальная масса тела рассчитывается по формуле Брейтмана:

$$[\text{рост (см)} \times 0,7] - 50.$$

В специальной западной литературе избыток массы чаще оценивают по индексу массы тела, или по индексу Кетле, определяемому по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$.

При нормальной массе тела индекс Кетле меньше 25,0.

Если он больше 25, но меньше 27 – то это считается избыточной массой тела, но еще не является ожирением; если же больше 27 – это ожирение. Причем если индекс Кетле меньше 28,5, то говорят о легкой степени ожирения; если же меньше 35, то это ожирение средней степени тяжести; если индекс Кетле менее 40, то это тяжелая степень ожирения; наконец, если он больше 40 – это ожирение очень тяжелой степени.

Классификация ожирения (по Д.Я. Шурыгину и соавт., 1980)

1. Формы первичного ожирения.

А. Алиментарно-конституциональное.

Б. Нейроэндокринное.

В. Гипоталамо-гипофизарное.

Г. Адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков).

2. Формы вторичного (симптоматического) ожирения.

А. Церебральные.

Б. Эндокринные.

В. Гипотиреозное.

Г. Гипоовариальное.

Д. Климактерическое.

Е. Надпочечниковое.

3. Стадии ожирения.

А. Прогрессирующая.

Б. Стабильная.

4. Степень ожирения.

I – фактическая масса тела превышает идеальную не более чем на 29%.

II – избыток массы тела составляет 30–40%.

III – фактическая масса тела превышает идеальную на 50–99%.

IV – фактическая масса тела превышает идеальную на 100% и более.

Этиопатогенетическая классификация ожирения подразделяет ожирение на первичные и вторичные формы. Вторичное, или симптоматическое, ожирение включает в себя эндокринно-метаболическое ожирение (ожирение при синдроме Кушинга, при гипотиреозе, акромегалии и инсуломе) и церебральные ожирения, связанные с заболеваниями и поражением головного мозга. Отличительным свойством вторичных форм ожирения является уменьшение массы тела при успешном лечении основного заболевания. Первичное ожирение, на долю которого приходится 90–95%

всех случаев заболевания, подразделяется на алиментарно-конституциональную и нейроэндокринную (гипоталамическую) формы.

Необходимо отметить, что абсолютно надежных и четких критериев дифференцированного диагноза этих форм не существует. В специальных руководствах указывается, что алиментарно-конституциональное ожирение – доброкачественная медленно прогрессирующая форма, довольно редко приводящая к развитию осложнений. Отложение жира обычно пропорциональное и соответствует полу. Нейроэндокринное – наоборот, быстро прогрессирует, часто имеет осложнения (гипертензия, дислипидемия, СД), могут наблюдаться также симптомы гипоталамической дисфункции – головные боли, нарушения сна, расстройства вегетативной нервной системы и др., отложение жира непропорциональное (выражено как абдоминальное по типу синдрома Кушинга или глотеофеморальное по типу синдрома Барракера–Сименса).

При любой степени ожирения могут наблюдаться периоды быстрого набора массы, которые сменяются длительными периодами стабилизации. Наличие или отсутствие осложнений скорее определяется степенью ожирения, формой распределения жира, возрастом и продолжительностью заболевания. Форма распределения жира (абдоминальная или глотеофеморальная), как было установлено в недавних исследованиях, определяется генетическими и эндокринными механизмами, но никак не гипоталамической дисфункцией. Да и сама гипоталамическая дисфункция (гипоталамический синдром) может развиваться уже вторично на фоне существующего ожирения. Другими словами, при анализе конкретных случаев заболевания бывает довольно трудно выделить несомненно нейроэндокринные формы ожирения, развитие которых связано с первичной гипоталамической дисфункцией.

3.2.6. Метаболический синдром

Приоритет в описании метаболического синдрома (МС) принадлежит G. Reaven, который в 1988 г. описал так называемый синдром X, или синдром инсулинорезистентности, объединяющий по механизмам возникновения АГ, инсулиннезависимый СД, дислипидемию и атеросклероз (Р.Г. Оганов и соавт., 1998; М.Н. Мамедов, 2000; G. Reaven, 1988; 2000; E.W. Kraegen и соавт., 2001). Как полагают, именно инсулинорезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном МС. Инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, задействуя ряд известных или предполагаемых механизмов, способствуют повышению АД, развитию дислипидемии, а затем атеросклероза. Наконец, инсулинорезистентность может прямо приводить к нарушению толерантности к углеводам и к развитию инсулиннезависимого СД (П.Х. Джанашия, В.А. Диденко, 1999; М.М. Гинзбург и соавт., 2000; Ж.Д. Кобалава, 2000; R.A. De Fronzo, E. Ferrannini, 1991). Многие авторы отмечают связь между МС и ожирением, особенно абдоминальным (Н.В. Перова и соавт., 2001; А.М. Hodge и соавт., 1996; I. Yip и соавт., 2001). Высказывается точка зрения, что абдоминальное ожирение тоже следует включать в МС (F. Leyva и соавт., 1998; M. T.Zanella и соавт.,

2001; L. Groop, M. Orho–Melander, 2001). Наконец, некоторые авторы предлагают включать в синдром и такие проявления, как нарушения в свертывающей системе крови, гиперурикемия и ночное апноэ (М.М. Гинзбург, Г.С. Козупица, 1997; Ж.Д. Кобалава, 2000; G.M. Reaven, 1995; P. Lavié, V. Hoffstein, 2001).

Этиология, патогенез, морфогенез. Если в основе развития МС лежит инсулинорезистентность, то изучение его этиологии, по сути, сводится к поиску причин развития этой инсулинорезистентности.

В качестве одной из причин снижения чувствительности тканей к инсулину рассматривают избыток жира в организме. Действительно, как было показано в большом числе независимых исследований, при ожирении закономерно снижается инсулинзависимый транспорт глюкозы и развивается гиперинсулинизм (М.Т. Zanella и соавт., 2001; M.L. Campbell и соавт., 2001). Установлено, что степень выраженности данных метаболических нарушений прямо зависит от массы жировой клетчатки (М.М. Гинзбург, Г.С. Козупица, 1996; O. Ziegler и соавт., 2001).

Последовательность развития гиперинсулинизма и инсулинорезистентности при ожирении следующая. По мере увеличения массы жира в организме увеличиваются размеры жировых клеток. Чем больше адипоцит, тем менее он чувствителен к инсулину. Соответственно меньше будет и сдерживающее влияние этого гормона на процессы липолиза. Как результат возникает тенденция к повышению уровня незэтерифицированных жирных кислот в крови. Согласно закономерностям взаимодействия метаболитов – глюкозы и жирных кислот (так называемого глюкозо-жирно-кислотного цикла Рендла) мышечные клетки и гепатоциты усиливают захват и окисление и как следствие снижают инсулинзависимый транспорт глюкозы. При этом развивается инсулинорезистентность. Компенсируя данные нарушения, поджелудочная железа увеличивает продукцию инсулина, – развивается гиперинсулинизм (Ю.В. Зимин, 1998; Ж.Д. Кобалава, 2000; O. Ziegler и соавт., 2001).

Необходимо отметить особую роль характера распределения жира в организме, который влияет на степень выраженности гиперинсулинизма и инсулинорезистентности (М.М. Гинзбург и соавт., 1996; М.Н. Мамедов и соавт., 1997; А.М. Hodge и соавт., 1996; N. Hashimoto и соавт., 2000). Согласно эпидемиологическим данным, МС чаще развивается при абдоминальном накоплении жира, когда основная его масса расположена в брюшной полости и на туловище. Известно, что у лиц с абдоминальным ожирением проявления МС отмечаются в более молодом возрасте и при меньшем избытке массы тела (N. Hashimoto и соавт., 2000; I. Yip и соавт., 2001).

Снижение чувствительности тканей к инсулину на фоне ожирения настолько типично, что уместен вопрос: каким образом инсулинорезистентность развивается у людей с нормальной массой тела? Здесь можно подчеркнуть следующее. При современных подходах к диагностике ожирения мы устанавливаем этот диагноз, ориентируясь в основном на статистические показатели общей массы тела. Как правило, мы не измеряем непосредственно массу жира и не соотносим ее с общей массой тела. В этой связи возможны ситуации, когда общая масса тела статистически

нормальна, но масса жира избыточна, или общая масса тела статистически нормальна, но основная масса жира сконцентрирована в брюшной полости, то есть имеется выраженное абдоминальное распределение жира. Нельзя исключить, что в некоторых случаях может оказаться «избыточной» и статистически нормальная масса жира, например в ситуациях с выраженной наследственной предрасположенностью к развитию инсулинорезистентности (Y. Iizuka и соавт., 2001). Действительно, и это продемонстрировано – с возрастом при прочих равных условиях выраженность инсулинорезистентности усиливается (B. Grunfeld и соавт., 1994; D.C. Muller и соавт., 1996; F.S. Facchini и соавт., 2001; J.B. Meigs и соавт., 2001).

Наконец, развитие инсулинорезистентности у людей с нормальной массой тела и обычным распределением жира может быть обусловлено действием иных причин, в частности гиподинамией или питания с высокой долей жира в пище. Избыток жира в пище может прямо приводить к его избытку в крови и, опять же, по закономерностям глюкозожирнокислотного цикла может переключать метаболизм основных тканей-мишеней на преимущественное потребление и окисление жирных кислот. В этом случае будет тормозиться инсулинзависимый транспорт глюкозы (J.Q. Purnell и соавт., 1997; А.Н. Lichtenstein и соавт., 1998; N.E. Straznicky и соавт., 1999). При гиподинамией механизмы развития МС могут быть обусловлены существенным снижением захвата мышцами жирных кислот и инсулинзависимого транспорта глюкозы (C. Weyer и соавт., 1999).

Клиническая характеристика. В ряде исследований отмечена положительная корреляция между уровнем АД и концентрацией инсулина в крови. Многие исследователи, определяя инсулинорезистентность прямым методом (эугликемический клэмп-тест), показали, что инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями у гипертоников снижен на 30–40% по сравнению с контролем, а степень инсулинорезистентности значимо коррелирует с уровнем АД (М.М. Гинзбург и соавт., 2000; E. Ferranini и соавт. 1988; M.C. Granberry, V.A. Fonseca, 1999; N. Mikhail и соавт., 1999).

Повышение чувствительности тканей к инсулину и как результат – уменьшение уровня инсулина в крови – приводит к снижению, а иногда даже и к нормализации уровня АД. Так, по данным ряда авторов, после проведения курса физических нагрузок у гипертоников наблюдается снижение АД, которое коррелирует с уменьшением инсулинорезистентности (G. Reaven, 2000). Повышение чувствительности тканей к инсулину наблюдается и в ходе соблюдения диетотерапии и снижения массы тела, что также сопровождается снижением АД (I. Andersson, S. Rossner, 1996; N.E. Straznicky и соавт., 1999).

Развитие АГ у больных с МС может быть обусловлено следующим. На фоне гиперинсулинизма усиливается обратный транспорт натрия и воды в почках, что в последствии может приводить к гиперволемии. При повышении концентрации инсулина возможна стимуляция активности симпатoadrenalовой системы; наконец, при гиперинсулинизме возможна стимуляция тканевых факторов роста, что будет затем приводить к гипер-

трофии элементов сосудистой стенки, в частности мышечной оболочки и интимы. Полагают, что инсулинорезистентность, наблюдаемая при МС, может вызывать снижение активности мембранного фермента $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -зависимой АТФазы. Вплоть до этого будет способствовать накоплению ионов натрия внутри клеток, в том числе и в гладкомышечных элементах сосудов, и приведет к повышению их чувствительности к прессорному действию катехоламинов и АТ (R.A. DeFronzo, E. Ferranini, 1991; M.C. Granberry и соавт., 1999; D. Kopf и соавт., 2001).

Гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, будучи первичными метаболическими дефектами при МС, вероятно, приводят к развитию АГ двумя путями. У одной группы больных может преобладать задержка натрия и воды в организме, а у другой – усиление сердечного выброса и периферическая вазоконстрикция. Это будет обуславливать некоторые различия в клинике и данных лабораторных исследований у отдельных больных.

Дислипидемия и атеросклероз. Наличие дислипидемии, более выраженное прогрессирование атеросклероза и ИБС у больных с МС, продемонстрировано в многочисленных исследованиях (B.C. Моисеев и соавт., 1995; M.M. Гинзбург, Г.С. Козупица, 1997; G. Cohn и соавт., 2001; A. Steinmetz и соавт., 2001). Полагают, что патогенез дислипидемии при МС связан с тем, что на фоне гиперинсулинизма и инсулинорезистентности нарушается метаболизм липидов в печени. Наблюдается повышение синтеза липопротеидов очень низкой плотности печенью. Инсулин контролирует активность липопротеинлипазы крови, которая, в свою очередь, контролирует элиминацию липопротеидов очень низкой плотности. При инсулинорезистентности этот фермент оказывается резистентным к действию инсулина, и выведение липопротеидов очень низкой плотности замедляется. Нарушение обмена липопротеидов в условиях инсулинорезистентности проявляется и уменьшением концентрации ЛПВП, осуществляющих обратный транспорт ХС в печень (Ю.В. Зимин, 1998). Данные изменения спектра ЛПП прямо ведут к повышению атерогенности плазмы и прогрессированию атеросклероза (Ю.В. Зимин, 1998; R.A. DeFronzo, E. Ferranini, 1991; M.L. Kortelainen, T. Sarkioja, 1999; A. Steinmetz и соавт., 2001).

Не исключено также, что последовательность событий взаимосвязи дислипидемии (инсулинорезистентности) несколько иная. В частности, дислипидемия, то есть увеличение в крови незатерифицированных жирных кислот и ТГ, приводит к снижению инсулинзависимого транспорта глюкозы. Иными словами, инсулинорезистентность и дислипидемия возникают взаимобусловлено и усиливают проявления друг друга.

Кроме непосредственного влияния на липиды крови, гиперинсулинизм усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, стимулирует синтез коллагена в атеросклеротических бляшках (Ю.В. Зимин, 1998; A.F. Dominiczak, D.F. Bohr, 1989).

Инсулиннезависимый сахарный диабет. Патогенез инсулиннезависимого СД определяется снижением чувствительности тканей к инсулину. Для преодоления инсулинорезистентности клеткам поджелудочной

железы приходится увеличивать продукцию инсулина. Через некоторое время могут наступить истощение резерва их функции и повышение уровня глюкозы в крови (Л.А. Хадипаш и соавт., 2001; J.P. Felber, 1992; P. Korelman, X. Formiguera, 1999). Укажем также, что наличие или отсутствие тех или иных проявлений МС зависит и от состояния компенсаторных механизмов. Например, СД клинически не проявит себя до тех пор, пока островковый аппарат в состоянии продуцировать инсулин в количествах, уравнивающих инсулинорезистентность.

Уровень АД даже при наличии всех предпосылок к его повышению может поддерживаться в норме благодаря хорошей функциональной активности депрессорной системы. Атеросклероз может длительное время не проявлять себя при хорошей способности к росту коллатералей. При этом у различных больных резервы компенсации тех или иных проявлений МС могут быть выражены по-разному. И, возможно, поэтому у одних пациентов проявления МС могут быть представлены нарушением толерантности к углеводам, у других – АГ, у третьих – ИБС, у четвертых – каким-либо сочетанием перечисленных выше заболеваний, а пятые, имея и достаточно выраженный избыток массы тела, абдоминальное накопление жира и преклонный возраст могут оставаться относительно здоровыми.

Верификация клинического диагноза. Аспекты дифференциальной диагностики. Итак, вывод, с которым сейчас соглашаются большинство исследователей заключается в следующем: МС может быть непосредственной причиной по крайней мере некоторых случаев АГ, дислипидемии и СД 2-го типа.

Таким образом, верификация диагноза и проведение дифференциального диагноза МС могут быть сведены к проблеме его критериев. В самом деле, говорить о диагностике того или иного заболевания можно лишь четко определив его критерии. Отправляясь от гипотезы об МС как о самостоятельной нозологической форме мы должны были бы диагностировать его во всех тех случаях, когда у пациента имелись бы признаки любого из синдромообразующих заболеваний (АГ и/или СД 2-го типа) в явной или скрытой форме. Соответственно дифференциальный диагноз МС следует проводить между перечисленными заболеваниями как формами МС и соответствующими синдромами как проявлениями неких иных нарушений (симптоматические АГ, наследственные дислипидемии и т. п.).

Однако до тех пор пока не определен выбор диагностических критериев самого МС, разговор о параметрах его диагностики кажется преждевременным. Представляются преждевременными и попытки использовать какие-либо величины, характеризующие концентрацию инсулина крови в качестве диагностических критериев МС (Н.Н. Крюков и соавт., 2007).

Остается вопрос: можно ли относить к проявлениям МС все случаи АГ, дислипидемии и СД 2-го типа? Естественно, исключая некие вторичные формы, механизм развития которых может быть установлен точно, например случаи надпочечниковой гипертензии, СД при синдроме Иценко-Кушинга, генетически обусловленные дислипидемии и т.д. С позиций

гипотезы об МС как о самостоятельной нозологической форме на этот вопрос следует отвечать утвердительно. Согласимся, что столь широкое толкование МС и его составляющих еще очень непривычно для врачебного сознания. Обычные возражения против этой позиции сводятся к следующему. Далеко не во всех научных исследованиях у больных, например с АГ или дислипидемией, обнаруживается инсулинорезистентность или, во всяком случае, не всегда удается найти связь между выраженностью инсулинорезистентности и АГ. Далеко не у всех больных АГ удается обнаружить концентрации инсулина, превышающие таковые у нормотензивных лиц, даже в выборках, стандартизированных по возрасту, полу и массе (Н.В. Перова и соавт., 2001).

По данным Н.Н. Крюкова и соавт. (2007), подобные противоречия возникают потому, что мы пытаемся придать маркерам инсулинорезистентности, применяемым в научных исследованиях, значение лабораторных диагностических критериев МС. Однако не слишком ли мы поспешны? Ведь во многих исследованиях инсулинорезистентность даже не измеряли непосредственно. Исследователи судили об инсулинорезистентности по концентрациям инсулина, базального или стимулированного, по отношению инсулин/глюкоза, по площади под инсулинемической кривой и т.д. С учетом того, что инсулин, как и многие другие гормоны, имеет очень широкий диапазон колебаний концентрации в норме, в настоящее время трудно утверждать, какие именно концентрации инсулина и связанные с ними показатели следует относить к уже повышенным, а какие к еще нормальным. Исследования же, в которых авторы измеряли инсулинорезистентность прямым методом («клемп-тест»), очень немногочисленны, а сам метод крайне трудоемок, требует сложного диагностического оборудования. В результате этого на сегодняшний день мы не можем рассматривать какие-либо величины, связанные с инсулином и с инсулинзависимым транспортом глюкозы, в качестве стандартов диагностики МС. Естественно, следует согласиться, что определение инсулина в крови пациента может иметь предикторное значение.

Отметим, что более мягкие точки зрения, как, например: «МС объединяет некоторые случаи известных заболеваний», хотя и звучат менее радикально, но отнюдь не приближают нас к истине. Действительно, в этих случаях мы должны очень четко подразделять в пределах группы, например эссенциальной АГ или дислипидемии случаи заболевания, обусловленные МС, и случаи, им не обусловленные. Критерии для такого подразделения в настоящее время отсутствуют.

3.3. ЭКЗОГЕННЫЕ ГИПЕРТОНИИ

3.3.1. Медикаментозные факторы

Помимо алиментарных факторов на развитие АГ влияют и медикаментозные факторы.

В литературе описаны случаи развития АГ у лиц, принимающих ингибиторы МАО, при потреблении старого сыра. Такое состояние получило название «сырной болезни». Необходимо отметить, что и ряд других

пищевых продуктов (некоторые марки красного вина, маринованная сельдь, печень цыпленка, бобы, шоколад) способны вызывать подобные реакции. Генез АГ в данной ситуации связывают со значительным увеличением в сыворотке крови тирамина, содержащегося в этих продуктах. В обычных условиях тирамин под воздействием МАО быстро подвергается окислительному дезаминированию в печени и кишечнике. При ингибировании фермента МАО он всасывается в большом количестве, усиливая выделение депонированного норадреналина из окончаний симпатических нервов, что сопровождается подъемом АД; также тирамин оказывает и прямой прессорный эффект.

Приблизительно через 15 мин – 2 ч после еды у больных развивается ГК, напоминающий катехоламиновый приступ при ФЦ. Выраженность начальных клинических признаков варьирует, однако часто картина болезни приобретает развернутый характер спустя 2–4 ч после еды и иногда сопровождается подъемом САД до 300 мм рт. ст. У 30% больных появляются тошнота и рвота; некоторые впадают в протрацию. Хотя в большинстве случаев приступ заканчивается через несколько часов без остаточных повреждений органов, неоднократно наблюдались и осложнения: мозговые кровоизлияния, гемиплегии, коматозное состояние. Описаны и летальные исходы.

По данным M.G. Grane (1977), «сырная болезнь» встречается у 4–20% больных, принимающих ингибиторы МАО. Возможно, эти цифры завышены, но следует учесть, что в настоящее время ингибиторами МАО лечатся многие больные, страдающие психическими депрессиями. Эти лица должны получать соответствующие врачебные рекомендации относительно характера питания и выбора пищевых продуктов. Как и при ФЦ, ГК при «сырной болезни» может быть купирован внутривенным введением 5–10 мг фентоламина.

Другая форма медикаментозной АГ связана с применением в лечебной практике лакричного корня (корня солодки) и препаратов из этого растения. Они используются для лечения язвенной болезни желудка (карбесолон или биогастрон), устранения запоров, в качестве отхаркивающих, противовоспалительных и мочегонных средств. Одно из действующих начал лакричного корня – глицирризиновая кислота (не менее 6%) – при длительном применении может вызвать АГ, очень сходную по клинической картине с синдромом первичного альдостеронизма: гипокалемию, метаболический алкалоз, гипоренинемию, задержка натрия и воды иногда с отеками, мышечная слабость, реже парезы мышц, атония кишечника и др.

В отличие от синдрома Конна при «лакричной гипертонии» скорость секреции альдостерона и его экскреция с мочой уменьшены. Прекращение приема препаратов лакричного корня сопровождается исчезновением патологических сдвигов.

Длительное применение кортикостероидных гормонов иногда приводит к АГ, одновременно с которой обычно развиваются центропетальное ожирение и другие признаки синдрома Иценко–Кушинга. АГ исчезает вскоре после отмены препаратов этой группы.

В последние годы достаточно частой причиной развития лекарственной гипертензии являются пероральные контрацептивы. Более изучено влияние противозачаточных средств, содержащих эстрогены. Установлено, что под их влиянием в печени ускоряется секреция ренин-субстрата, что приводит к повышенному образованию АТ II, обладающего сосудосуживающим действием. Кроме того, под влиянием эстрогенов заметно увеличивается реабсорбция натрия в почечных канальцах. Предполагается, что задержка натрия усиливает действие АТ II на сосуды, способствуя повышению АД.

Контрацептивы, содержащие прогестерон, во время предварительных кратковременных клинических испытаний не повышали АД, однако к настоящему времени накопились данные, которые указывают, что их длительное применение может сопровождаться АГ. К ее развитию особенно предрасположены женщины старше 40 лет, страдающие ожирением, перенесшие в прошлом какое-либо заболевание почек, и женщины, у которых наблюдалось хотя бы кратковременное повышение АД во время беременности.

В целом отмечено, что у 5% женщин, использующих пероральные контрацептивы в течение 5 лет, развивается АГ. Обычно она проявляется небольшим постоянным подъемом САД (на 5 мм рт. ст.) и ДАД (на 2 мм рт. ст.) и через 3–6 мес после отмены препаратов нормализуется у большинства женщин. Однако в некоторых случаях АГ становится постоянной. Возможно, что пероральные контрацептивы в подобных ситуациях только ускоряют развитие эссенциальной АГ, которая возникла бы и без их применения.

Поэтому всем женщинам, употребляющим противозачаточные средства, необходимо проводить контроль АД до и через 3–6 мес после начала приема препаратов данной группы. В случае обнаружения повышенного АД необходимо рекомендовать иные способы контрацепции.

Таким образом, для того чтобы не допустить диагностической ошибки и не принять эти по существу ятрогенные АГ за ГБ, необходимо тщательно анализировать анамнестические сведения, в том числе и с целью уточнения медикаментозных средств, постоянно принимаемых больным по поводу других заболеваний и способных вызывать повышение АД.

Глава IV. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Задачи лечения АГ:

- достижение целевого уровня АД, которое должно быть менее 90-го перцентилия для данного возраста, пола и роста;
- улучшение качества жизни пациента;
- профилактика ПОМ или обратное развитие имеющихся в них изменений;
- профилактика ГК (рис. 18).

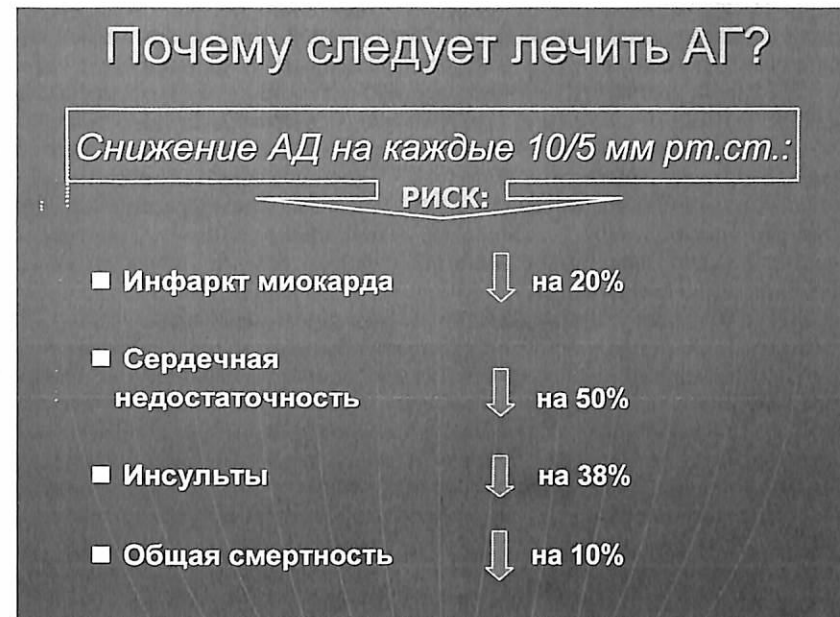


Рис. 18. Почему следует лечить АГ?

4.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

1. При обнаружении у ребенка или подростка АД, соответствующего понятию «высокое нормальное АД», медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуются немедикаментозное лечение и наблюдение.

2. При выявлении у ребенка или подростка АД, соответствующего понятию «АГ 1-й степени», медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6–12 мес немедикаментозного лечения.

3. При выявлении у ребенка или подростка АГ II степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.

4. Если подросток в возрасте 16 лет и старше относится к группе высокого риска, медикаментозную терапию назначают одновременно с немедикаментозной независимо от степени АГ.

5. Перед началом медикаментозного лечения желательна проведение СМАД. Если выявлено, что индекс времени АГ в дневное и ночное время превышает 50%, то это служит показанием к назначению медикаментозного лечения. Если индекс времени АГ не превышает 50%, целесообразно продолжить немедикаментозную терапию.

6. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, СД, состояние вегетативной нервной системы, гипертрофия миокарда ЛЖ, функциональное состояние почек и др.).

7. Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить его дозировку.

8. При отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства проводится замена на препарат другого класса.

9. Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме.

10. При неэффективности монотерапии возможно применение сочетаний нескольких лекарственных препаратов, желательна в малых дозах.

11. Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8–12 нед от начала лечения.

12. Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 мес, предпочтительнее – 6–12 мес.

13. При адекватно подобранной терапии после 3 мес непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД. Контроль за эффективностью немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес.

4.2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о необходимости регулярного медикаментозного лечения при лабильном течении заболевания, наиболее характерного в подростковом возрасте. По заключению экспертов ВОЗ, немедикаментозные методы лечения лабильной формы АГ у подростков могут рекомендоваться в качестве основного и даже единственного метода лечения АГ у детей и подростков.

Немедикаментозное лечение следует начинать с нормализации режима дня. Обязательным компонентом режима дня должна стать утренняя гимнастика, чередование умственной нагрузки с физическими упражнениями, прогулки не менее 2–3 ч в день, ночной сон не менее 8–10 ч. Следует ограничить просмотр телепередач и занятий на компьютере (до 30–40 мин в день), расширение двигательного режима: занятия плаванием, катание на лыжах, коньках, велосипеде, подвижные игры.

Оптимизация физической активности. Регулярные занятия физической культурой помогают: контролировать массу тела, снизить АД, повысить уровень ХС ЛПВП, уменьшить риск развития диабета.

АГ 1-й степени при отсутствии органических поражений или сопутствующих ССЗ не может быть препятствием для участия в спортивных состязаниях. Необходимо у таких молодых людей каждые 2 мес измерять АД для оценки влияния физических упражнений на его уровень.

Ограничения в занятиях спортом и других видах деятельности должны касаться лишь небольшого количества лиц с АГ 2-й степени. При АГ 2-й степени ограничивается участие детей и подростков в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом. Если АГ сочетается с другими ССЗ, то возможность участия в соревнованиях определяется их диагнозом и тяжестью состояния.

Рационализация питания. Диетотерапия АГ – необходимый компонент комплексного лечения и направлена на нормализацию АД посредством снижения возбудимости ЦНС, улучшения функционального состояния почек и коры надпочечников и нормализации водно-солевого баланса и тонуса сосудов.

При этом основными принципами лечебного питания должны служить:

1) физиологическая полноценность рациона, который должен содержать все необходимые незаменимые и заменимые факторы питания в количествах, соответствующих физиологической потребности детей и подростков в основных пищевых веществах и энергии;

2) ограничение потребления поваренной соли и свободной жидкости в сочетании с повышенным содержанием в рационе калия и магния;

3) оптимальный жирно-кислотный состав с содержанием растительных жиров в диете не менее 30% от общего содержания жиров;

4) для модификации пищевого поведения у детей и подростков с эндокринными формами ожирения в индивидуальном порядке могут быть назначены ингибиторы активности липазы (орлистат), аноректики (сибутрамин).

4.3. ЛЕЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Фитотерапия:

– седативные травы (сочетание 6 трав: шалфей, боярышник, пустырник, валериана, зверобой, багульник; или последовательное назначение пиона, сушеницы болотной, или настоя листьев эвкомии и шлемника);

– мочегонные травы (брусничный лист, толокнянка, березовые почки). Травы должны назначаются последовательно: 1 курс в течение 1 мес в квартал.

В настоящее время для лечения вегетативных дисфункций у детей и подростков используется препарат Пумпан.

Основные компоненты препарата: боярышник, арника горная, карбонат калия, наперстянка пурпурная, ландыш майский.

Фармакологическое действие:

- антиангинальное;
- кардиотоническое;
- метаболическое;
- антигипертензивное;
- антиоксидантное;
- повышение толерантности к физическим нагрузкам;
- улучшение реологических свойств крови.

Показания к применению:

- АГ;
- сердечная недостаточность;
- дистрофические изменения миокарда;
- вегетососудистая дистония.

Основные свойства препарата Пумпан:

- эффективен на любой стадии заболевания;
- сочетается с другими лекарственными средствами;
- применяется во всех возрастных группах;
- отсутствие побочных эффектов, лекарственного взаимодействия, синдрома отмены;

– снижение фармацевтической нагрузки на фоне лечения Пумпаном.

Дозировка и способ применения:

АГ: по 10 капель или 1 таблетке 3 раза в день в течение 2–3 мес.

Вегетососудистая дистония: по 10 капель или 1 таблетке 3 раза в день в течение 2–3 мес.

Эффективным средством лечения вегетососудистых нарушений является «Бальзам для сосудов».

В его состав входят аскорбиновая кислота, корень валерианы, плоды боярышника, корень женьшеня, трава мелисы, хмель обыкновенный, душица обыкновенная, плоды шиповника.

Фармакологическое действие:

- успокаивающее;
- кардиотоническое;
- антиаритмическое;
- нормализация тонуса сосудов;
- улучшение коронарного и мозгового кровообращения;
- улучшение функции и понижение возбудимости ЦНС;
- адаптогенное;
- антиоксидантное.

Показания и способ применения. Вегетососудистая дистония: принимать во время приема пищи по 1 чайной ложке 2 раза в день. Продолжительность приема 2 мес.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Хорошо зарекомендовал себя при лечении вегетативных дистоний и АГ препарат «АД-норма», в состав которого входят порошок аронии черноплодной и экстракт боярышника.

Фармакологическое действие:

- гипотензивное;
- кардиотоническое;

- антиаритмическое;
- антисклеротическое;
- антиоксидантное;
- спазмолитическое;
- улучшение коронарного и мозгового кровообращения, понижение возбудимости ЦНС;
- общеукрепляющее.

Показания для назначения: ГБ, функциональные расстройства сердечной деятельности.

Способ применения: по 1–2 капсуле 2 раза в день. Курс приема препарата 2 мес.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата, при гастрите с повышенной кислотообразующей функцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Физиотерапия:

- физиотерапевтические процедуры, обладающие седативным, гипотензивным, спазмолитическим действием, гальванизация, диатермия синкаротидной зоны;
- электрофорез по Вермелю: с 5% раствором бромистого натрия, 4% сульфата магния, 2% раствором эуфиллина, 1% раствором папаверина;
- электросон с частотой импульсов 10 Гц.

Возможно ограничиться одной из вышеперечисленных процедур или применить две последовательно.

- Массаж.
- Иглорефлексотерапия.
- Водные процедуры (ванны углекислые, сульфидные, жемчужные; душ Шарко, циркулярный душ).
- Психологический тренинг.
- Медикаментозное лечение: препараты, улучшающие церебральную гемодинамику (винпоцетин, циннаризин); ноотропные или ГАМК-ергические препараты (пантогам, аминолон, фенибут). Кортексин – препарат, улучшающий мозговой метаболизм. Он представляет собой лиофилизат, полученный из коры головного мозга крупного рогатого скота или свиней, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон, достаточный для проникновения через гематоэнцефалический барьер. Кортексин обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на головной мозг, что проявляется в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности. Кортексин повышает эффективность энергетического метаболизма клеток мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка.

Кортексин регулирует процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга, снижает образование свободных радикалов, блокирует процессы свободнорадикального окисления. Препарат устраняет дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот, обладает умеренным GABA-ергическим действием. Препарат оказывает положительное действие при нарушении когнитивных функций, улучшает концен-

трацию внимания, кратковременную память, способность к обучению, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий, регулирует уровень серотонина и допамина. Стимулирует процесс умственной деятельности, не оказывая избыточного активирующего влияния, восстанавливает биоэлектрическую активность головного мозга.

Режим дозирования: взрослым препарат назначают внутримышечно в дозе 10 мг 1 раз/сут в течение 5–10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 1–6 мес.

У детей с массой тела менее 20 кг препарат применяют в дозе 0,5 мг/кг массы тела, с массой тела более 20 кг – 10 мг/сут. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Препараты можно назначать в виде монотерапии курсами продолжительностью не менее 1 мес, возможно чередование препаратов. Курсы проводятся 2 раза в год.

Ноотропные препараты и гамкергические вещества

Нейрометаболические стимуляторы (ноотропные препараты). Хорошо зарекомендовали себя препараты, улучшающие обменные процессы в ЦНС – нейрометаболические стимуляторы. Они показаны детям с выраженными проявлениями синдрома вегетативной дисфункции. Нейрометаболический стимуляторы оказывают не только положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга, но и стимулируют окислительно-восстановительные процессы, усиливают утилизацию глюкозы, улучшают энергетический потенциал организма, повышают устойчивость ткани мозга к гипоксии, способствуют улучшению памяти, облегчают процесс обучения.

Снижение памяти, наличие церебральной недостаточности, незрелости церебральных структур, по данным электроэнцефалограммы, являются показанием для назначения препаратов этой группы.

Название «ноотропы» происходит от греческих слов «ноос» – мышление, разум и «тропос» – стремление, средство. Ноотропы оказывают прямое активирующее влияние на интегративные механизмы мозга, стимулирующие обучение, улучшающие память, умственную деятельность и кортико-субкортикальные связи, повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям. Одним из эффективных представителей ноотропов является ноотропил, или пирацетам. По химической структуре он имеет сходство с гамма-аминомасляной кислотой. Оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровоснабжение мозга. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает обменный кровоток в ишемизированных участках мозга. Повышение энергетического потенциала организма происходит за счет ускорения оборота АТФ, путем повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы. Улучшение энергетических процессов под влиянием пирацетама приводит к повышению устойчивости тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Препарат улучшает интегративную деятельность мозга, способствует консолидации памяти, облегчает процесс обучения.

Лекарственные форма: капсулы, таблетки, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций и инфузий.

Описание. Для приема внутрь:

Ноотропил – капсулы по 400 мг: бело/белые капсулы, маркированные $сб/N$.

Ноотропил – таблетки по 800 мг и 1200 мг: белые, овальные, покрытые оболочкой, с риской посередине, маркированные N/N

Ноотропил – флаконы, содержащие 20% раствор пирацетама для приема внутрь: бесцветный, густой раствор

Для парентерального введения:

Ноотропил – ампулы, содержащие 20% раствор пирацетама по 1 г в 5 мл и 3 г в 15 мл для парентерального введения: чистый, прозрачный, бесцветный раствор.

Ноотропил – флаконы содержащие 20% раствор пирацетама по 12 г в 60 мл для внутривенного (инфузионного) введения: чистый, прозрачный, бесцветный раствор.

Одна капсула 400 мг: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: Макрогол 6000, кремния ангидрид коллоидный (Аэросил R972), магния стеарат, лактоза. Капсула №1: желатин, титана диоксид (E171), вода.

Таблетки по 800 мг: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: Макрогол 6000, кремния ангидрид коллоидный (Аэросил R972), магния стеарат, натрия крокармелоз, титана диоксид (E171), Макрогол 400, гидроксилпропилметилцеллюлоза.

Таблетки по 1200 мг: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: Макрогол 6000, кремния ангидрид коллоидный (Аэросил R972), магния стеарат, натрия крокармелоз, титана диоксид (E171), Макрогол 400, гидроксилпропилметилцеллюлоза.

Раствор для приема внутрь 20%: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: глицерол, сахарин натрия, натрия ацетат, метил парагидроксибензоат, пропилгидроксибензоат, ароматизатор абрикосовый, ароматизатор карамельный, уксусная кислота ледяная, вода; во флаконе по 125 мл.

Раствор для инъекций по 5 мл и 15 мл: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота ледяная, вода.

Раствор для внутривенного введения: пирацетам – активное вещество; вспомогательные вещества: натрия ацетат, натрия хлорид, уксусная кислота ледяная, вода.

Фармакодинамика. Активным компонентом Ноотропила является пирацетам, циклическое производное гамма-аминомасляной кислоты (GABA).

Пирацетам является ноотропным средством, который непосредственно воздействует на мозг, улучшая когнитивные (познавательные) процессы, такие как способность к обучению, память, внимание, а так же умственную работоспособность. Ноотропил оказывает влияние на ЦНС различными путями: изменением скорости распространения возбуждения в го-

ловном мозге, улучшая метаболические процессы в нервных клетках, улучшая микроциркуляцию, воздействуя на реологические характеристики крови и не вызывая сосудорасширяющего действия.

Улучшает связи между полушариями головного мозга и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах, повышает умственную работоспособность, улучшает мозговой кровоток.

Пирацетам ингибирует агрегацию тромбоцитов и восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, уменьшает адгезию эритроцитов. В дозе 9,6 г снижает уровень фибриногена и факторов Виллибранда, на 30% – 40% и удлиняет время кровотечения. Пирацетам оказывает протекторное и восстанавливающее действие при нарушении функции головного мозга вследствие гипоксии и интоксикации, снижает выраженность и длительность вестибулярного нистагма.

Фармакокинетика. При приеме препарата внутрь пирацетам быстро и практически полностью всасывается, пиковая концентрация достигается через 1 ч после приема. Биодоступность препарата составляет примерно 100%. После приема однократной дозы 2 г максимальная концентрация составляющая 40–60 мкг/мл, которая достигается в крови через 30 мин и через 5 ч в спинномозговой жидкости после внутривенного введения. Кажущийся объем распределения пирацетама составляет около 0,6 л/кг. Период полувыведения препарата из плазмы крови составляет 4–5 ч и 8,5 ч из спинномозговой жидкости, который удлиняется при почечной недостаточности. Фармакокинетика пирацетама не изменяется у больных с печеночной недостаточностью.

Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер и мембраны, используемые при гемодиализе. При исследовании на животных пирацетам избирательно накапливается в тканях коры головного мозга, преимущественно в лобных, теменных и затылочных долях, в мозжечке и базальных ганглиях. Не связывается с белками плазмы крови, не метаболизируется в организме и выделяется почками в неизменном виде. 80–100% пирацетама выводится почками в неизменном виде путем почечной фильтрации. Почечный клиренс пирацетама у здоровых добровольцев составляет 86 мл/мин.

Аминалон (Aminalonum). γ -аминомасляная кислота активизирует энергетические процессы, повышает дыхательную активность тканей головного мозга, улучшает мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее действие, ослабляет вестибулярные расстройства. Эффективен при эндогенных депрессиях с преобладанием астенопохондрических явлений. 1 таблетка содержит 0,25 г препарата, назначается по 1 таблетке 3 раза в день (до еды). Курс лечения варьирует от 4 нед до 2 мес.

Фенибут (Fhenibutum). Обладает транквилизирующей активностью, уменьшает напряжение, тревогу, страх, улучшает сон. Применяется при выраженной невротизации личности, противосудорожной активностью не обладает. 1 таблетка содержит 0,25 г препарата, назначается по 1 таблетке 3 раза в день (до еды). Курс лечения варьирует от 4 нед до 2 мес.

Пиридитол (Pyriditolum), или энцефабол. Антивирует метаболические процессы в ЦНС, снижает избыточное образование молочной кислоты, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии. Применяют при неглу-

боких депрессиях, астенических состояниях, мигрени, неврозоподобных расстройствах. Следует подчеркнуть, что может вызывать психомоторное возбуждение, нарушение сна, раздражительность, противопоказан при повышенной судорожной готовности. 1 таблетка содержит 0,05 или 0,1 г препарата, назначается по 1 таблетке 2 раза в день (через 30 мин после еды). Курс лечения варьирует от 2 нед до 3 мес.

Церебролизин (Cerebrolysinum). Концентрат, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, способствует повышению энергетического метаболизма мозга, обладает нейропротекторным действием, предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии, оказывает положительное влияние при нарушениях познавательной деятельности. Улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведения информации, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций. Выпускается в ампулах по 1 мл. Назначается ежедневно внутримышечно всего 10 инъекций, курс повторяют через 3 мес.

4.4. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

В настоящее время для длительного лечения АГ в разных возрастных группах применяются 7 основных классов гипотензивных препаратов:

- 1) диуретики;
- 2) β -адреноблокаторы;
- 3) ингибиторы АПФ (ИАПФ);
- 4) блокаторы кальциевых каналов;
- 5) антагонисты рецепторов АТ II;
- 6) α -адреноблокаторы;
- 7) препараты центрального действия.

У пациентов подросткового возраста с эссенциальной гипертензией используют все препараты кроме α -адреноблокаторов и препаратов центрального действия.

Цель лечения больных АГ – максимальное снижение общего риска возникновения ССЗ и летальности, которое предполагает не только снижение АД, но и коррекцию всех выявленных ФР.

Основным критерием для назначения медикаментозной терапии является принадлежность пациента к определенной группе риска, а не степень повышения у него АД. При высоком риске терапию начинают немедленно. При низком и среднем рисках лечению должна предшествовать немедикаментозная программа снижения АД продолжительностью от 3 до 12 мес. Цель лечения – достижение оптимальных или нормальных показателей уровня АД (ниже 140/90 мм рт.). При наличии сердечной и/или почечной недостаточности либо СД пациентам с верхней границей нормального АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) показано медикаментозное лечение.

Следует подчеркнуть недопустимость достижения в большинстве ситуаций жестких целевых значений АД в короткие сроки с использованием короткодействующих средств и особенно при появлении и/или усугублении симптомов регионарной недостаточности кровообращения. Особого

внимания требуют больные, прежде всего не получавшие ранее лечения, и пациенты с цереброваскулярной и коронарной патологией.

Общие принципы медикаментозного лечения АГ:

- необходимо начинать лечение с минимальных доз одного препарата;
- осуществлять переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте лечения (после увеличения дозы первого) или плохой переносимости;

- использовать лекарственные средства длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное гипотензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов лечению.

Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что снижение САД на 10–14 мм рт. ст. и ДАД на 5–6 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение риска возникновения инсульта на 2/5, ИБС – на 1/6 и в целом риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 1/3. У больных АГ 1-й степени монотерапия большинством антигипертензивных препаратов (АГП) способствует снижению АД примерно на 10/5 мм рт. ст. У пациентов с более высокой гипертензией можно добиться более существенного снижения АД (на 20/10 мм рт. ст. и более), особенно при использовании комбинации АГП. Однако прежде чем дать краткие сведения о современных АГП, нужно подчеркнуть, что важно знать не только показания, но и противопоказания к их назначению (табл. 6, 7).

Таблица 6

Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные показания	Относительные показания	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Диуретики	Сердечная недостаточность Пожилые больные Систолическая гипертензия	Диабет	Подагра	Дислипидемия Сохраненная сексуальная активность у мужчин
β-адреноблокаторы	Стенокардия Перенесенный ИМ Тахикардия	Сердечная недостаточность Беременность Диабет	Астма и хронический обструктивный бронхит Блокада проводящих путей сердца	Дислипидемия Спортсмены и физически активные пациенты Болезни периферических сосудов

ИАПФ	Сердечная недостаточность Дисфункция ЛЖ Перенесенный ИМ Диабетическая нефропатия		Беременность Гиперкалиемия	Двусторонний стеноз почечных артерий
АК	Стенокардия Пожилые больные Систолическая гипертензия	Поражения периферических сосудов	Блокада проводящих путей сердца	Застойная сердечная недостаточность
β-адреноблокаторы	Гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе Дислипидемия		Ортостатическая гипотензия
Антагонисты АГ II	Кашель в результате приема ИАПФ	Сердечная недостаточность	Беременность Двусторонний стеноз почечных артерий Гиперкалиемия	

Примечание. АК – антагонист кальция.

Таблица 7

Основные антигипертензивные препараты

Препарат	Торговое наименование	Дозировка, мг/сут (кратность приема в день)
<i>Диуретики</i>		
Гидрохлоротиазид	Гипотиазид	12,5–50 (1)
Триамтерен	Триамтерен	25–100 (1)
Фуросемид	Лазикс	40–240 (2–3)
Индапамид	Арифон	2,5 (1)
Индапамид-ретард	Арифон-ретард	1,5 (1)
Гидрохлоротиазид + триамтерен	Триампур композитум	по схеме
<i>β-адреноблокаторы</i>		
Пропранолол	Анаприлин	40–480 (2)
	Индерал, обзидан	

Оксипренолол	Тразикор	80–480 (2–3)
Метопролол	Беталок	50–300 (2)
Атенолол	Тенормин	25–100 (1–2)
Бисопролол	Конкор	5–20 (1)
Небиволол	Небилет	5 (1)
<i>α-адреноблокаторы:</i>		
Празозин		0,5–20 (2–3)
Доксазозин	Тонокардин	1–16 (1)
<i>α, β-адреноблокаторы</i>		
Карведилол	Дилатренд	12,5–50 (2)
<i>АК</i>		
Нифедипин	Коринфар, Коринфар ретард адалат	30–80 (3–4)
	Осмо-адалат	30–120 (1)
Амлодипин	Норваск, стамло	2,5–10 (1)
Верапамил	Изоптин SR	120–480 (2)
Дилтиазем		180–360 (2–3)
<i>ИАПФ</i>		
Каптоприл	Капотен	25–150 (2–3)
Эналаприл	Энам	5–40 (1–2)
Периндоприл	Престариум	4–8 (1)
Рамиприл	Тритаце	1,25–20 (1)
Мозексприл	Мозкс	7,5–15 (1)
Фозиноприл	Моноприл	10–40 (1)
Спироприл	Квадроприл	6 (1)
<i>Антагонисты АТ₁-рецепторов</i>		
Лозартан	Козаар	25–100 (1–2)
Вальсартан	Диован	80–320 (1)
Ирбесартан	Апровель	150–300 (1)
<i>Препараты центрального действия</i>		
Клонидин	Клофелин	0,2–1,2 (2–3)
Метилдопа	Допегит	500–3000 (2)
Моксонидин	Физитенз, цинт	2–4 (1–2)

Препараты различных классов обладают сопоставимой гипотензивной активностью, но существенно отличаются по характеру нежелательных эффектов. В отношении β-блокаторов и диуретиков доказана их способность уменьшать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, вместе с тем, они могут вызывать развитие МС (инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дислипидемию), что само по себе способствует повышению АД.

Подбор антигипертензивных препаратов. Все имеющиеся классы препаратов пригодны для того, чтобы начать и поддерживать антигипертензивную терапию. Однако на подбор препаратов оказывают влияние многие факторы, которые также включают:

- 1) доступность препаратов в различных странах или регионах;
- 2) ФР сердечно-сосудистых поражений у данного больного;
- 3) наличие ПОМ, клинических проявлений ССЗ, болезней почек и диабета;
- 4) наличие сопутствующих расстройств, которые могут ограничивать использование АГП данного класса;
- 5) вариабельность в реакции отдельных больных на препараты различных классов;
- 6) вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам.

4.4.1. Диуретики

Диуретики являются одним из наиболее ценных классов гипотензивных средств. Их отличают низкая или умеренная стоимость, высокая эффективность, хорошая переносимость и доказанное положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Большинство нежелательных эффектов, таких как гипокалиемия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, желудочковые нарушения ритма, импотенция, описаны при использовании высоких доз диуретиков. Постуральная гипотония (резкое снижения АД при переходе из горизонтального положения в вертикальное) возникает у 5–10% больных, принимающих диуретики, особенно в пожилом возрасте. Этот эффект обусловлен относительной гиповолемией и снижением сердечного выброса.

Наиболее часто в клинической практике применяются диуретики (табл. 8).

Таблица 8

Терапевтические дозировки диуретиков в лечении гипертензии

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки
<i>Тиазидные диуретики и сульфаниламиды</i>		
Гидрохлортиазид (гипотиазид)	12,5–50	1
Индапамид (арифон)	2,5	1
Арифон-ретард	1,5	1
Клопамид (бринальдикс)	10–20	1
Хлорталидон (оксодолин)	12,5–50	1
<i>Петлевые диуретики</i>		
Фуросемид (лазикс)	40–200	2
Этакриновая кислота (урегит)	25–50	1
Буметанид	0,5–5	2

Калийсберегающие диуретики		
Спиронолактон (верошпирон, альдактон)	25–100	2–3
Амилорид	5–10	1–2
Триамтерен	50–150	1–2

В связи с широким применением диуретических средств подробно остановимся на особенностях их лечебного действия и на возможных неблагоприятных побочных эффектах. Наиболее часто для лечения гипертонии применяют тиазидный диуретик гидрохлоротиазид (гипотиазид, дихлортиазид).

Диуретики следует использовать в низких дозировках, эквивалентных максимум 25 мг гидрохлоротиазида в сутки. Оптимальная доза наиболее изученного тиазидного диуретика гидрохлоротиазида составляет 12,5 мг. Это обусловлено тем, что в очень низких дозах диуретики при сочетании приеме повышают эффект других препаратов и не дают нежелательных метаболических воздействий.

Доказанной метаболической нейтральностью обладает индапамид (арифон). Результаты исследования LIFE показали, что индапамид-ретард в суточной дозе 1,5 мг обладает способностью вызывать обратное развитие гипертрофии ЛДЖ. При этом отмечалось более выраженное снижение индекса массы миокарда ЛДЖ, по сравнению с приемом ИАПФ эналаприла.

Петлевые диуретики – фуросемид и этакриновую кислоту в лечении АГ используют редко из-за их меньшего антигипертензивного эффекта, короткого периода действия и выраженного калийуретического действия. С успехом они применяются для купирования ГК, при тяжелой и злокачественной гипертонии, при наличии у больных АГ сердечной или хронической почечной недостаточности. Этакриновая кислота действует и на отделы почечных канальцев, на которые тиазидные мочегонные средства не влияют.

Калийсберегающие диуретики – в лечении АГ используют редко. Они могут дополнять терапию при наличии у больного гипокалиемии, аритмий, плохо корригируемой сердечной недостаточности и при ПА.

В качестве препаратов выбора диуретики рекомендуют применять у пожилых людей, больных ИСАГ, сердечной недостаточностью. Эти препараты противопоказаны при подагре. Требуется уточнение целесообразности их применения при дислипидемии, а также у сексуально активных мужчин. Диуретики можно применять в виде монотерапии, но при гипертонии их чаще назначают в сочетании с другими гипотензивными препаратами.

4.4.2. β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы – эффективные, безопасные и относительно недорогие средства, которые можно использовать как для монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, дигидропиридиновыми АК и β-адреноблокаторами.

Гипотензивный эффект β-адреноблокаторов обусловлен блокированием симпатико-адреналовой системы, в результате чего снижаются ЧСС и минутный объем сердца, а также снижением опосредуемой симпатической нервной системой высвобождения ренина почками. В результате этого снижается потребность миокарда в кислороде.

β-адреноблокаторы рассматривают как структурные аналоги катехоламинов. Препараты, воздействующие преимущественно на β₁-рецепторы (расположены преимущественно в сердце и почках), называют кардиоселективными. Средства, блокирующие как β₁-адренорецепторы, так и β₂-адренорецепторы относят к неселективным. β₂-адренорецепторы значительно представлены в бронхах. Их чрезмерная блокада может провоцировать возникновение бронхоспазма.

Следует отметить, что для лечения АГ β-адреноблокаторы применяют в более значительных дозировках, чем для лечения других заболеваний, а с повышением дозировок кардиоселективных β-адреноблокаторов их селективность снижается.

Ряд β-адреноблокаторов обладает симпатомиметической активностью. Их прием не вызывает развития брадикардии. Однако выживаемость больных с сердечно-сосудистой патологией на фоне приема этих препаратов ниже, чем при лечении β-адреноблокаторов без симпатомиметической активности.

В последние годы синтезированы препараты, с вазодилатирующими свойствами и с β-адреноблокирующим действием (табл. 9–11)

Таблица 9

Классификация β-адреноблокаторов

<i>Неселективные</i>	<i>Кардиоселективные</i>
Без симпатомиметической активности	
Пропранолол	Атенолол
Надолол	Метопролол
Соталол	Бетаксолол
Тимолол	Бисопролол
Хлоранолол	Эсмолол
С симпатомиметической активностью	
Оксспренолол	Ацебутолол
Пенбутолол	Талинолол
Пиндолол	
Бопиндолол	
С вазодилатирующими свойствами	
Дилевалол	Небиволол
Картеолол	Целипролол

с β-адреноблокирующим действием	
Карведилол	
Лабеталол	
Проксодолол	

β-адреноблокаторы рекомендуют назначать пациентам молодого возраста при гиперкинетическом типе кровообращения.

Двойные слепые рандомизированные исследования STOP-Hypertension, SAFE показали, что применение β-адреноблокаторов позволяет не только снизить АД у больных АГ, но и существенно улучшить их выживаемость и уменьшить число сердечно-сосудистых осложнений. β-адреноблокаторы способны улучшать прогноз жизни при наличии стенокардии, перенесенного ИМ, тахикардии, сердечной недостаточности. В последнем случае начинают с 1/10–1/8 суточной дозы препарата, незначительно повышая ее каждую неделю, и доводят до максимально переносимой. Быстрое увеличение дозировок может вызвать обратный эффект в виде усиления проявлений сердечной недостаточности.

Таблица 10

Патентованные названия β-адреноблокаторов

Международное название	Патентованное название
<i>Неселективные β-адреноблокаторы</i>	
Пропранолол	Анаприлин, индерал, обзидан, пропранобене
Тимолол	Апо-тимол, блокадрен, тимогексал
Надолол	Коргард
<i>С симпатомиметической активностью</i>	
Оксспренолол	Тразикор, каптол
Пиндолол	Вискен, пинадол
Ацебутолол	Сектраль
Талинолол	Корданум
<i>Кардиоселективные β-адреноблокаторы</i>	
Метопролол	Беталок, корвитол, лопресор, метокард, спесикор, эгилек
Атенолол	Апоатенол, атенобене, атенол, атенолан, атеносан, аткардил, бетакард, верокардин, генатенолол, катенол, тенормин, хайпотен
Бетаксоллол	Локрен, керлон
Бисопролол	Конкор, зиак
<i>С вазодилатирующими свойствами</i>	
Небиволол	Небилет

β- и α-адреноблокаторы	
Карведилол	Дилатренд, кредекс
Лабеталол	Абетол, амипрес, трандат, трандол

Противопоказаниями к назначению β-адреноблокаторов являются острая сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, нарушения проводимости сердца (атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени), бронхиальная астма и обструктивные заболевания легких, болезни периферических сосудов.

Однако необходимо уточнить целесообразность их применения у больных с дислипидемией, спортсменов и физически активных людей. Были сообщения о том, что β-блокаторы могут отягощать спастическую или вариантную стенокардию. У больных СД на фоне лечения инсулином они могут скрывать проявления гипокалиемии (тахикардию, потливость). Кардиоселективные β-адреноблокаторы в меньшей степени склонны вызывать перемежающуюся хромоту и похолодание конечностей.

Таблица 11

Применение β-адреноблокаторов при лечении гипертонии

Препарат	Период полувыведения, ч	Кратность приема в сутки	Суточная доза, мг
<i>Неселективные β-адреноблокаторы</i>			
Пропранолол	2–5	2–3	40–480
Надолол	10–24	1–2	80–240
<i>С симпатомиметической активностью</i>			
Оксспренолол	1–4	2–3	80–480
Пиндолол	2–4	2	10–60
Ацебутолол	3–4	1	200–800
Талинолол	6–10	1–2	50–300
<i>Кардиоселективные β-адреноблокаторы</i>			
Метопролол	3–7	2–3	50–300
Атенолол	6–9	1–2	25–100
Бисопролол	7–15	1	5–20
Бетаксоллол	16–22	1	5–20
<i>С вазодилатирующими свойствами</i>			
Небиволол	10	1	2,5–5
<i>α- и β-адреноблокаторы</i>			
Карведилол	6–10	1–2	12,5–50
Лабеталол	6–8	2	100–400

К числу побочных эффектов этих препаратов относятся усталость и снижение работоспособности, что в 20% случаев обусловлено не только

Международные и патентованные наименования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Международное наименование	Патентованное наименование
Каптоприл	Алкадил, ангиоприл, апо-капто, ацетен, капотен, каприл, каптоприл, катопил, кардоприл, рилкаптон, систоприл, тензиомин
Эналаприл	Ренитек, вазолаприл, инворил, кольпирен, оливин, энам, энап
Рамиприл	Тритаце, корприл
Лизиноприл	Диротон, лизир, привинил, синоприл
Периндоприл	Престариум
Квинаприл	Аккупро
Спираприл	Ренпрес
Цилазаприл	Инхибеис
Фосиноприл	Моноприл

гемодинамическими, но и метаболическими эффектами (В.И. Метелица, 2002). На фоне приема β -адреноблокаторов может развиваться депрессия.

Многие современные β -адреноблокаторы обеспечивают гипотензивное действие в течение суток. К ним относятся бисопролол (конкор), небиволол (небилет). Созданы также ретардные формы некоторых короткодействующих препаратов. Например, Торгол-XL (метопролола сулцинат), выпускаемый в таблетках по 50, 100 и 200 мг, действует в течение 24 ч).

Гипотензивный эффект от приема β -адреноблокаторов повышается плавно. Существенного повышения антигипертензивного действия при увеличении доз с 40 мг 2 раза в день до 80 мг 2 раза в день не возникнет, поэтому не оправдано назначение высоких доз этих препаратов.

Быстрая отмена β -адреноблокаторов способна вызвать синдром отмены, который выражается в развитии ГК. У больных ИБС в этом случае возможно учащение приступов стенокардии и развитие ИМ. Поэтому отмену этих препаратов производят постепенно, в течение 1–2 нед.

4.4.3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ являются безопасными и эффективными средствами. Гипотензивный эффект их обусловлен торможением превращения АТ I в АТ II, торможением стимуляции симпатической нервной системы и альдостерона. Клиническое применение каптоприла – первого препарата из этой группы лекарственных средств, началось в 1977 г.

ИАПФ помимо снижения АД оказывают благоприятное влияние на механизмы прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений. В частности, они больше, чем другие препараты, уменьшают гипертрофию сердца и сосудов. ИАПФ эффективно снижают смертность больных с сердечной недостаточностью, в том числе и после ИМ, и предупреждают прогрессирование диабетической нефропатии у больных СД, особенно при наличии протеинурии (рис. 19, 20). Международные и патентованные наименования ИАПФ приведены в табл. 12.

Исследование ABCD показало, что на фоне лечения ИАПФ эналаприлом ИМ развивался в 5 раз реже, чем в случае применения весьма эффективного АК нисолдипина. Согласно результатам исследования PROGRESS, на фоне терапии периндоприлом у больных отмечается значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, первичного и повторного инсульта и др.).

К их преимуществам по сравнению с другими АПФ также относятся отсутствие неблагоприятного влияния на липидный, пуриновый, углеводный обмены и половую функцию.

Наиболее распространенный побочный эффект – сухой кашель, возникающий примерно у 3% больных. Его связывают с накоплением в бронхах брадикинина, который не может метаболизироваться из-за ингибирования АПФ.

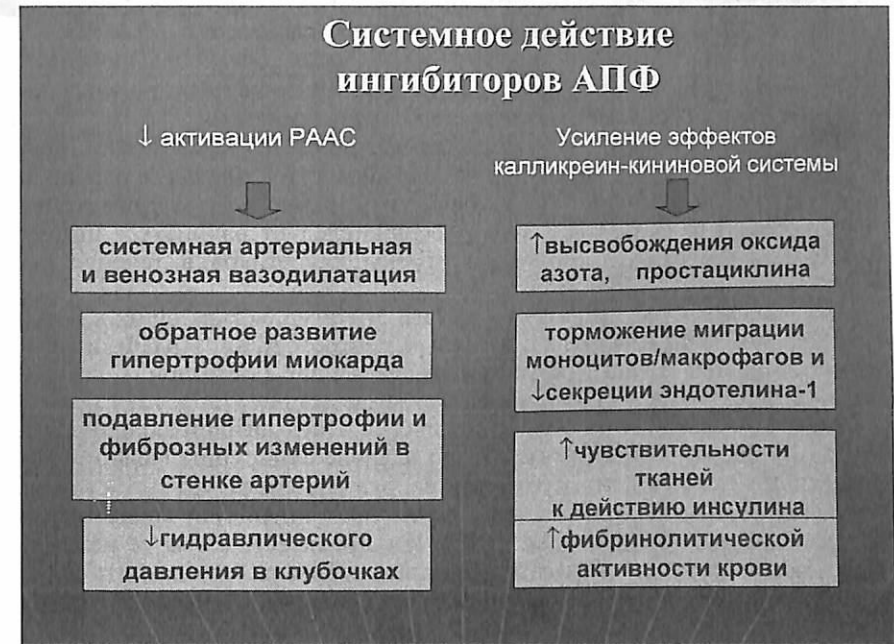


Рис. 19. Механизм действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента



Рис. 20. Эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

полупериод выведения периндоприла составляет 1 ч, а гипотензивное действие сохраняется в течение 24 ч.

Таблица 13

Дозирование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии

Препарат	Рекомендуемая суточная доза, мг	Начальная доза, мг	Количество приемов за сутки
Каптоприл (Капотен)	12,5–100	12,5	2–3
Эналаприл (Энам)	5–40	5	1
Спираприл (Квадроприл)	6	6	1
Лизиноприл (Диротон)	5–40	5	1
Цилазаприл (Инхибейс)	2,5–5	1	1
Рамиприл (Тритаце)	1,25–7,5	1,25	1
Периндоприл (Престариум)	1–8	1	1
Фосиноприл (Моноприл)	10–20	5	1–2
Беназеприл (Цибацен)	10–40	2,5	1
Моэксиприл (Моэкс)	7,5–15 (до 30)	3,75	1
Трандолаприл (Гоптен)	1–4	0,5	1

Гиперкалиемия на фоне приема ИАПФ возникает крайне редко и характеризуется небольшим повышением содержания калия.

Препараты противопоказаны при беременности, гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий. ИАПФ могут вызвать выраженную гипотонию при сердечной недостаточности, а также на фоне применения диуретиков. В подобных ситуациях лечение следует начинать с низких доз ИАПФ после предварительной отмены диуретиков в течение нескольких дней.

В зависимости от химического состава структур, вступающих в непосредственное взаимодействие с активным центром АПФ, ИАПФ подразделяются на три группы: сульфгидрилсодержащие (каптоприл), фосфорилсодержащие (фосиноприл) и карбоксилсодержащие (табл. 13–15).

Нередко просто говорят о сульфгидрил- и несulfгидрилсодержащих ИАПФ. При этом подразумевается, что наличие SH-группы является определенным недостатком. Действительно, ряд побочных эффектов каптоприла (нарушение вкуса пищи, лейкопения, протеинурия) не свойственен не содержащим сульфгидрильную группу ИАПФ. Вместе с тем ее наличие позволяет каптоприлу связывать свободные радикалы и подавлять перекисное окисление липидов, благодаря чему получены экспериментальные данные, что данный препарат обладает антиатерогенными свойствами.

Фармакокинетика ИАПФ достаточно сложна. Поэтому ориентация на такой параметр, как полупериод выведения, может ввести в заблуждение относительно продолжительности их клинического эффекта. Например,

Наиболее короткий период действия у каптоприла – около 6 ч, поэтому его следует принимать 3 раза в течение суток. Эналаприл действует 18 ч, ввиду чего препарат назначают 1–2 раза в сутки. Большинство других ИАПФ обеспечивает суточное действие. Максимальный период полувыведения среди современных АПФ (до 40 ч) и максимальный коэффициент остаточного гипотензивного действия (84%) отмечен у спираприла (квадроприла). Квадроприл имеет так же двойной сбалансированный путь выведения (печень/почки 50/50) и комфортен в применении как для врача, так и для пациента (1 раз в день без подбора дозы). Таким образом, квадроприл может быть рекомендован как современный АПФ для реальной клинической практики.

Таблица 14

**Основные фармакокинетические характеристики
ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента**

Препарат	Активная группа	Активный метаболит	Длительность эффекта, ч	Основной путь выведения
Каптоприл	Сульфгидрильная	Нет	8–12	Почки
Эналаприл	Карбоксильная	Есть	12–18	Почки
Лизиноприл	То же	Нет	18–24	Почки
Цилазаприл	То же	Есть	24	Почки
Рамиприл	То же	Есть	24	Почки
Периндоприл	То же	Есть	24	Почки и печень
Спирраприл	То же	Есть	30–40	Почки и печень
Беназеприл	То же	Есть	24	Почки
Моксиприл	То же	Есть	24	Печень и почки
Трандолаприл	То же	Есть	24	Печень и почки
Фозиноприл	Фосфорная	Есть	12–24	Печень и почки

4.4.4. Антагонисты кальция

Все группы АК эффективно снижают АД и при этом хорошо переносятся больными. Для регулярного лечения предпочтение следует отдавать длительно действующим препаратам. Не рекомендуется широкое использование короткодействующего нифедипина, поскольку он может вызывать ишемические осложнения. Имеются сообщения о том, что при его использовании в больших дозах повышается смертность больных, перенесших ИМ.

Продолжительность гипотензивного эффекта АК составляет от 6 до 24 ч. Наиболее кратковременным действием обладают нифедипин, никардипин и дилтиазем, а наиболее длительным – амлодипин.

В последние годы стали широко использовать ретардные формы верапамила, дилтиазема, нифедипина, а также исрадипина, никардипина, нисолдина и фелодипина, которые можно назначать всего 1–2 раза в сутки. Ретардные формы АК выпускаются либо под особыми названиями, либо под теми же названиями, что и обычные формы соответствующих препаратов, но с буквенным обозначением, указывающим на то, что данный препарат имеет медленное (постепенное) высвобождение (табл. 15–18).

Для обозначения ретардных форм АК используются следующие символы: retard (ретард), CC (coat core – покрытое ядро), CD (controlled delivery – управляемая доставка), CR (controlled release – управляемое высвобождение), ER (extended release – продленное высвобождение), LA (long acting – долго действующий), LP (liberation prolongee – пролонгированное освобождение), GITS (gastrointestinal therapeutic system – желудочно-кишечная терапевтическая система), SRO (sustained release oral – пероральное с длительным высвобождением), а также XL, XR и OROS. Технология изготовления ретардных форм в различных фармацевтических фирмах неодинакова, поэтому есть существенные различия в продолжительности терапевтического эффекта одного и того же АК в зависимости от особенностей его ретардной формы.

Таблица 15

**Международные и патентованные названия основных
антагонистов кальция**

Международное наименование	Патентованные коммерческие наименования
<i>Производные фенилалкиламина</i>	
Верапамил	Изоптин, финоптин, лекоптин, вералог, калан, азупамил, верапабене, дигровер, кардилокс, беркатенз и др.
Галлопамил	Прокорум
<i>Производные бензотиазипина</i>	
Дилтиазем	Алдизем, ангизем, апо-дилтиаз, дилзем, дильрен, дилакор, дилкардия, кардил, кардизем, кортиазем, тиакем
Клентиазем	–
<i>Производные дигидропиридина</i>	
Нифедипин	Адалат, коринфар, кордипин, фенигидин, прокардия, нифелат, гипернал, нифегексал, нифебене, кальцигард, кордафен, кальгард и др.
Амлодипин	Нормодипин, норваск, амлор, истин,
Исрадипин	Ломир, прескал, дайнацирк и др.
Лацидипин	Лаципил
Никардипин	Карден, баризин, пердипин, нердипин, локсен, антагонил и др.
Нимодипин	Нимотоп, немотан
Нисолдипин	Сискор, баимикард
Нитрендипин	Баипресс, байотензин, баипресол, унипрес, нитрепин, лузопресс
Риодипин	Форидон, риосидин
Фелодипин	Плендил, флодил, модип, сплендил, ренедил

Считают, что короткодействующие формы АК активируют нейрогуморальные системы организма, чего не происходит при использовании таких длительно действующих препаратов, как амлодипин. Вместе с тем применение короткодействующих форм нифедипина в суточной дозе 30–40 мг вполне безопасно.

Международные и патентованные (коммерческие) названия ретардных форм АК, режим их дозирования при АГ и относительные показания к применению приведены в табл. 16–18.

Таблица 16

Международные и патентованные (коммерческие) названия ретардных форм антагонистов кальция

Международное наименование	Патентованные наименования
Верапамил SR	Изоптин SR (Isoptin SR) Изоптин-ретард (Isoptin retard) Финоптин (Finoptin) в депо-таблетках Калан SR (Calan SR) Верелан (Verelan) Универ (Univer) Ковера (Covera HS)
Дилтиазем SR	Алтиазем PP (Altiazem PP) Дильрен LP (Dilrene LP) Дильзем-ретард (Dilzem retard) Кардил (Cardil) в ретард-таблетках Дилакор XL (Dilacor XL) Кардизем SR/CD (Cardiazem SR/CD) ¹ Тиазак (Tiazac) Тиакем LA (Tiakem LA)
Нифедипин SR	Адалат-ретард (Adalat retard) Коринфар-ретард (Corinfar retard) Кордипин-ретард (Cordipin retard) Кордафлекс-ретард (Coraflex retard)
Нифедипин GITS	Адалат OROS (Adalat OROS) Адалат XL (Adalat XL) Осмоадалат (Osmoadalat) Прокардия (Procardia XL)
Исрадипин SR	Ломир SRO (Lomir SRO)
Нисолдипин ER	Сулар (Sular)
Фелодипин ER	Плендил (Plendil)

Сочетание дигидропиридиновых АК с β-адреноблокаторами снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с приемом этих препаратов в отдельности из-за устранения последними активации симпатoadренальной системы.

АК рекомендуются больным при сочетании АГ со стенокардией, людям пожилого возраста, пациентам с ИСАГ. Эти препараты хорошо переносятся больными облитерирующим атеросклерозом периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты. АК с успехом могут быть показаны больным бронхиальной астмой.

Таблица 17

Режим дозирования антагонистов кальция при артериальной гипертензии

Препарат	Разовая доза, мг	Частота приема в сутки
Верапамил	40–120	2–3
Верапамил (ретардная форма)	240	1
Нифедипин	10–30	3
Нифедипин (ретардные формы)	20–40	2
Никардипин	10–40	2–3
Нитрендипин	10–40	1–2
Исрадипин	2,5–5	2
Исрадипин (ретардная форма)	5	1
Фелодипин	5–10	1
Амлодипин	5–10	1
Дилтиазем	30–90	3
Дилтиазем (ретардная форма – дильрен)	300	1

Абсолютные противопоказания к назначению АК:

1. Беременность (по меньшей мере I триместр)¹ и грудное вскармливание.
2. АГ (САД ниже 90 мм рт. ст.)
3. Острый ИМ (первые 1–2 нед.)
4. Систолическая дисфункция ЛЖ (клинические и рентгенологические признаки застоя в легких, фракция выброса ЛЖ менее 35–40%)².
5. Тяжелый аортальный стеноз.
6. Синдром слабости синусового узла.

¹ Наиболее безопасны в I триместре беременности верапамил и амлодипин. Дилтиазем и нифедипин не рекомендуется использовать в течение всей беременности.

² Амлодипин (нормодипин) – единственный из АК, о котором известно, что он вполне безопасен при хронической сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, а также у больных, получающих стандартную терапию (диуретики, сердечные гликозиды, ИАПФ).

7. АВ-блокада 2–3-й степени.

8. Мерцательная тахикардия при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям.

9. Геморрагический инсульт у больных с подозрением на нарушения гемостаза¹.

Таблица 18

Относительные противопоказания к назначению АК

<i>Верапамил, дилтиазем*</i>	<i>Нифедипин, никардипин, нитрендипин, фелодипин**</i>
Беременность (поздние сроки)	Беременность (поздние сроки)
Цирроз печени	Цирроз печени
Синусовая брадикардия (менее 50 уд/мин)	Нестабильная стенокардия***
Комбинация с β-адреноблокаторами (особенно при внутривенном введении), амиодароном, хинидином, дизопирамидом, этацизином, пропafenоном, празозином, магния сульфатом, дантроленом и др.	Гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией*** Комбинации с празозином, нитратами, магния сульфатом, дантроленом и др.

Примечание.*Сообщается о безопасности применения верапамила в поздние сроки беременности. Применение дилтиазема не рекомендуется в течение всей беременности. **Сообщается о безопасности применения нифедипина в поздние сроки беременности. Фирмами «Baier» (Германия) и «Astra» (Швеция) не рекомендуется использовать производимые ими дигидропиридиновые АК (нифедипин, нитредипин и фелодипин) в течение всей беременности. ***Нифедипин и, возможно, другие дигидропиридиновые производные могут быть полезными в комбинации с β-адреноблокаторами. АК являются препаратами выбора у больных со стабильной стенокардией и пожилых пациентов. Исследование SystEur продемонстрировало способность дигидропиридинов длительного действия предупреждать развитие инсульта у пожилых больных с ИСАГ. Обсуждается целесообразность их преимущественного использования при поражении периферических артерий. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при нарушениях проводимости и сердечной недостаточности.

4.4.5. Блокаторы (антагонисты) рецепторов ангиотензина II

Наряду с циркулирующей ренин-ангиотензиновой системой существуют локальные (тканевые), а АТ II может образовываться без участия АПФ (С.М. Ferrario, 1990; Р.М. Kang и соавт., 1994). В этой связи приобрели значение блокаторы рецепторов АТ II (БРА), непосредственно

влияющие на его биологическое действие. Первый из БРА – козаар (лозартан), блокирующий специфические рецепторы АТ I, обуславливающие все сердечно-сосудистые и нейроэндокринные эффекты АТ II.

У блокаторов рецепторов АТ II много общего с ИАПФ, включая их особую эффективность при сердечной недостаточности. Эти препараты дают мало побочных эффектов. БРА показаны больным АГ и при непереносимости ИАПФ (особенно из-за отсутствия кашля). Козаар назначают и при сердечной недостаточности.

В 2002 г. завершено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension – Исследование влияния лозартана на выживаемость пациентов с гипертонией), в котором установлено, что лозартан вызывает более значимую регрессию гипертрофии ЛЖ по сравнению с ателололом (табл. 19, 20).

Противопоказания:

- повышенная чувствительность;
 - беременность (II–III триместры) – возможны дефекты развития и смерть плода;
 - детский возраст (безопасность не установлена).
- Больным с патологией печени лечение назначают в меньшей дозе. Побочные эффекты возникают очень редко. К ним относятся:
- гипотензия, в том числе ортостатическая (при дегидратации);
 - головокружение (козаар);
 - инфекции верхних дыхательных путей, ринит, фарингит, кашель (диован, теветен);
 - диарея, общая слабость, боль в спине и животе (диован).

Таблица 19

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I-го типа

Препарат	Патентованное наименование	Фирма-производитель	Форма выпуска, мг	Длительность действия, ч	Кратность приема в сутки	Суточная доза, мг
Лозартан	Козаар	Merck Sharp & Dohme	50	24	1–2	25–100
Вальсартан	Диован	Novartis Pharma	80, 160	24	1	80–160
Ирбесартан	Апровель	Sanofi–Winthrop	75, 150, 300	24	1	150–300
Кандесартан	Атаканд	Astra	4, 8, 16	24	1	8–16
Телмисартан	Микардис Прайтор	Boehringer Ingelheim Glaxo Wellcome	40, 80	>24	1	20–40 (80)
Эпросартан	Теветен	Solvay Pharma	600	24	1–2	600–800

¹ Эти противопоказания относятся в первую очередь к дигидропиридиновым АК короткого действия – нифедипину и никардипину.

Таблица 20

Сравнительная характеристика блокаторов АТ₁-рецепторов

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	Выведение	Максимальная активность, ч	Максимальная концентрация в плазме, ч	Время полураспада, ч	
						препарата	активного метаболита
Лозартан	23–33 (19–62)	92 лозартан	Кишечник – 60, почки – 40	6	1,2	1,5–2,	4–9
Вальсартан	10–35	94–97	Кишечник – 70, почки – 30		2	7–9	
Ирбесартан	60–80	96	Желчь, кал; почки – 20	3–6	1,5–2	11–15	
Кандесартан, цилекситил	40	99	Почки, желчь		3–4 3,5–6 (метаболит)	3,5–4	8–13
Телмисартан				3			
Эпросартана мезилат	13	98	Кишечник – 90, почки – 10	3	1–3	5–9	

4.4.6. Другие антигипертензивные препараты

К препаратам центрального действия относят сравнительно недавно синтезированные стимуляторы (агонисты) имидазолиновых рецепторов – моксонидин, а также ряд других широко известных лекарственных средств – резерпин, метилдопу и клофелин.

Метилдопа по-прежнему широко применяется при беременности, клофелин – для купирования ГК. Плановая терапия клофелином не рекомендуется из-за ряда возникающих побочных эффектов. Быстрая отмена этого препарата приводит к «синдрому отмены» и резкому подъему АД, что может спровоцировать осложненный ГК.

Спектр побочных эффектов у препаратов центрального действия в целом менее благоприятен, чем у лекарственных средств основных классов. Если пациент из-за низких доходов вынужден пользоваться резерпином, то дозировки следует значительно уменьшить по сравнению с применяемыми прежде (ВОЗ). Считают, что самоубийство известного писателя Э. Хемингуэя было связано с депрессией, развившейся на фоне приема высоких доз резерпина.

Побочные эффекты прямых вазодилататоров (например, гидралазин) в виде тахикардии, головной боли, а также задержки солей натрия и воды делают их менее подходящими для применения в качестве препаратов первой линии.

4.4.7. Комбинированная антигипертензивная терапия

Лекарственная монотерапия. Когда для монотерапии используют препараты основных классов в рекомендуемых дозировках, они обеспечивают очень сходные результаты по снижению АД. Для больных с АД приблизительно 160/95 мм рт. ст. обычное снижение за счет монотерапии составило бы около 7–13 мм рт. ст. для САД и 4–8 мм рт. ст. – для ДАД, то есть было бы недостаточным.

Комбинированная терапия. Монотерапия обеспечивает достаточный антигипертензивный эффект только у 40–60% больных АГ, при лечении же остальных пациентов требуется применение комбинации из 2–3 препаратов (В. Dahlof и соавт., 1991; В. J. Materson и соавт., 1993). Даже если увеличивать дозу при проведении монотерапии, частота достигнутого ответа редко будет превышать 70% и сопряжена с более высокой частотой побочных эффектов (Л. Н. Оrie, 1993).

Комбинации препаратов с полностью дополняющими друг друга гипотензивными эффектами приводят к снижению АД. Они приблизительно в два раза больше таковых после использования одного препарата, составляя 8–15%, или 12–22 мм рт. ст., для САД и 7–14 мм рт. ст. для ДАД у пациентов с исходным АД 160/95 мм рт. ст. Комбинированная антигипертензивная терапия в нашей стране нашла широкое применение с 1960 г., когда А. Л. Мясников предложил комплексный препарат депрессин.

Лечение комбинированными лекарственными средствами имеет свои преимущества и недостатки.

Главное положительное свойство – это прием меньшего количества таблеток, что в свою очередь:

- повышает приверженность пациента лечению;
- уменьшает возможность спутать медикаменты (F. H. Messerli, 1994);
- предотвращает расстройства в организме из-за пропущенных доз (J. Menard, 1993);
- снижает раздражение желудочно-кишечного тракта;
- уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов (прием низких доз препаратов);
- эффект выше, чем при монотерапии, из-за действия компонентов на различные патофизиологические факторы (ВОЗ, 1996).

Основные недостатки:

- сложность подбора дозы, если уровень АД не очень высокий;
- более широкий круг противопоказаний (суммирование противопоказаний каждого из компонентов).

Эффективные комбинации препаратов:

- диуретик и β-блокатор;
- диуретик и ИАПФ (или А II антагонист);
- АК (дигидропиридиновый) и β-блокатор;

- АК и ИАПФ;
- α - и β -адреноблокаторы.

Наиболее часто в состав фирменных комбинированных АГП входят диуретики (гидрохлоротиазид, клопамид). Это обусловлено тем, что комбинации лекарственных средств с обязательным включением в них диуретиков показали снижение заболеваемости и смертности (диуретики и резерпин, мочегонное средство и β -блокаторы и т.д.). Кроме того, диуретики являются наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения больных с сердечной недостаточностью. Немаловажна и незначительная стоимость мочегонных препаратов, что позволяет повысить эффективность комбинации, практически не повышая ее цену.

На российском фармакологическом рынке до сих пор распространены препараты, содержащие резерпин и гидралазин, – адельфан, трирезид, кристепин. Эти лекарственные средства не повышают выживаемость больных, не уменьшают гипертрофию сердца и сосудов в отличие от основных АГП, они обладают рядом побочных эффектов из-за короткого фармакологического действия, способствуют резким колебаниям АД.

Важно отметить, что в исследованиях с применением диуретиков и β -блокаторов достоверно снизилась летальность и число сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонией. То же наблюдалось при сочетании данных групп препаратов (J. Coore, T.S. Warrander, 1986; B. Dahlof и соавт., 1991). Их комбинации характеризуются взаимно усиливающимся антигипертензивным эффектом. β -блокаторы снижают повышенный уровень ренина плазмы, индуцированный мочегонными средствами, в то время как диуретики противодействуют задержке натрия β -блокаторами (F.H. Messerli, 1994).

Теоретически эта комбинация уменьшает риск индуцированной β -блокаторами застойной сердечной недостаточности (D.A. Sica, 1994). Вместе с тем препараты данных групп способны оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный обмен.

В последние годы появились комбинированные лекарственные средства, содержащие АК. Их используют в сочетании с ИАПФ (лотрель), β -блокаторами (логимакс). Сочетание дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов фелодипина и β -блокатора метопролола, по-видимому, будет весьма эффективным, поскольку первый компонент положительно влияет на качество жизни, а второй достоверно снижает смертность. При этом будут нивелироваться побочные эффекты в результате разнонаправленного влияния на ЧСС, блокирования симпатoadреновой системы, которую может активировать фелодипин.

Активно применяются комбинации ИАПФ и гипотиазида (капозид, коренитек, знам). Если диуретики вызывают гипокалиемию, стимулируют симпатoadреновую и ренин-ангиотензиновую системы, то ИАПФ устраняют подобные воздействия, в результате чего происходят синергизм и более значительное снижение АД. Такие препараты имеют прекрасный профиль переносимости, оказывают меньше побочных воздействий, предотвращают подъем АД в ранние утренние часы, обеспечивают

отчетливое снижение систолического, и диастолического АД, что делает возможным их использование при умеренной и тяжелой АГ.

Установлено, что, когда к ИАПФ добавляются малые дозы диуретиков, метаболические нарушения (увеличение содержания мочевой кислоты и снижение калия в сыворотке крови), вызванные применением диуретиков, практически исчезают (P.L. Malini, 1993).

Преимуществом подобных комбинированных препаратов является их длительное действие. Капозид, например, следует принимать 1–2 раза в день, коренитек – 1 раз в день. Для облегчения подбора и регулирования дозы некоторые препараты выпускают в нескольких формах (капозид-25 и капозид-50, энап-НЛ и энап-Н). Важно, что такие препараты, как коренитек и капозид-50 оказывают выраженное антигипертензивное воздействие и предназначены для лечения больных с высоким уровнем АД. Их применение предпочтительно у пациентов с частыми ГК, у которых даже при сочетании нескольких АГП сложно достичь стабильного уровня АД (табл. 21).

Таблица 21

Комбинированные антигипертензивные препараты

<i>Тип комбинации</i>	<i>Патентованный препарат</i>
<i>Комбинации резерпина с другими препаратами</i>	
Резерпин 0,1 мг + гидралазин 10 мг	Адельфан (Adelphane)
Резерпин 0,1 мг + гидралазин 10 мг + гидрохлоротиазид 10 мг	Адельфан-эзидрек Трирезид Алсидрек Тринитон
Резерпин 0,1 мг + гидралазин 10 мг + гидрохлоротиазид 10 мг + хлорид калия 350 мг	Трирезид К
Резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,58 мг + гидрохлоротиазид 10 мг	Синепресс
Резерпин 0,1 мг + дигидроэргокристин 0,58 мг + клопамид 5 мг	Кристепин (Crystepin) Бринердин Норматенс Аценозин
<i>Комбинации тиазидного и калийсберегающего диуретиков</i>	
Спиронолактон + гидрохлоротиазид	Альдактазид (Aldactazide)
Амилорид 5 мг + гидрохлоротиазид 50 мг	Модуретик (Moduretic) Амилоретик
Триамтерен 25 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Триампур-комполитум
<i>Комбинации β-адреноблокатора и диуретика</i>	

Пропранолол 80 мг + гидрохлоротиазид 25 мг	Бетатиазид К
Атенолол (тенормин) 100 мг + хлорталидон (диуретик) 25 или 50 мг	Теноретик (Tenoretic) Тенорик
Атенолол 50 или 100 мг + хлорталидон 12,5 или 25 мг	Атегексал композитум
Метопролол 100 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Метопресс
Бисопролол 2,5; 5 или 10 мг + гидрохлоротиазид 6,25 мг	Зиак (Ziac)
Пиндолол (вискен) 10 мг + клопамид (бринальдикс) 5 мг	Вискальдикс (Viscaldix)
Оксипролол 160 мг + хлорталидон 20 мг	Слоу-тразитензин
<i>Комбинации ИАПФ и диуретика</i>	
Каптоприл (капотен) 25 мг + гидрохлоротиазид 25 мг	Капозид-25 (Capozide-25)
Каптоприл (капотен) 50 мг + гидрохлоротиазид 25 мг	Капозид-50 (Capozide-50)
Эналаприл (ренитек) 20 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Ко-ренитек (Co-Renitec)
Эналаприл (энап) 10 мг + гидрохлоротиазид 25 мг	Энап-Н (Енар-Н)
Эналаприл (энап) 10 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Энап-НЛ (Енар-НЛ)
Тритаце 2,5 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Тритаце 2,5 Плюс
Тритаце 5 мг + гидрохлоротиазид 25 мг	Тритаце 5 Плюс
Цилазаприл 5 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Ингибейс-плюс
Периндоприл (престариум) 2 мг + индапамид (арифон) 0,625 мг	Нолипрел
<i>Комбинации ИАПФ и АК</i>	
Беназеприл (лотензин) 10 или 20 мг + амлодипин 2,5 или 5 мг	Лотрель (Lotrel)
Рамиприл (униприл, тритаце) 5 мг + фелодипин ретард 5 мг	Унимакс (Unimax)
Трандолаприл 1:2 или 4 мг + верапамил ретард 180 или 240 мг	Тарка (Tarka)
Эналаприл 10 мг + дилтиазем 180 мг	Гекзем (Teczem)
Эналаприл 5 мг + фелодипин ретард 5 мг	Лекксель (Lexxel)
<i>Комбинации БРА и диуретика</i>	

Лозартан (козаар) 50 или 100 мг + гидрохлоротиазид 12,5 или 25 мг	Гизаар (Hyzaar)
Вальзартан (диован) 80 или 160 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Ко-диован (Co-Diovan)
Ирбезартан (апровель) 150 или 300 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг	Авалид (Avalide)
Кандезартан (атаканд) 4; 6 или 16 мг + гидрохлоротиазид 12,5 или 25 мг	Атаканд-плюс (Atacand-plus)
<i>Комбинации АК и β-адреноблокатора</i>	
Атенолол (тенормин) 100 мг + нифедипин ретард 20 мг	Нифтен/Тениф (Niften/Tenif)
Метопролол 100 мг + фелодипин ретард 5 мг	Логимакс/Логимат (Logimax)

Целесообразность использования в комбинации ИАПФ обусловлена их способностью вызывать регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ и сосудов, профилактировать развитие и обеспечивать лечение сердечной недостаточности, снижать показатели смертности этих больных и улучшать качество жизни.

Позже были созданы комбинированные препараты, сочетающие в себе антагонисты АТ II с диуретиками. Первым из них является гизаар, содержащий в себе 50 мг козаара и 12,5 мг гипотиозида. Комбинация данных препаратов вызывает более значительное снижение систолического и диастолического АД, чем применение каждого из них в отдельности (A.I. Goldberg, 1995; S. Oragli и соавт., 1996; M.R. Weir и соавт., 1996). При этом частота побочных эффектов практически не повышается. Умеренное снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови под влиянием лозартана, наблюдаемое после 12 нед терапии, свидетельствует о потенциальном преимуществе комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом (A.I. Goldberg, 1995). Выявлено, что сочетание этих препаратов вызывает небольшое, но статистически достоверное повышение калия в сыворотке крови.

В ходе рандомизированных, двойных слепых, параллельных, многоцентровых исследований установлено, что антигипертензивный эффект лозартана и его комбинации с гидрохлоротиазидом был сопоставим с действием эналаприла, атенолола, фелодипина-ER (A.I. Goldberg, 1995), нифедипина-GITS (прокардия XL) (M.R. Weir и соавт., 1996), амлодипина (S. Oragli и соавт., 1996). При этом отмечались великолепный профиль переносимости лозартана и его эффективные комбинации с гидрохлоротиазидом, частота побочных воздействий была ниже.

Лозартан значительно улучшает клинический статус больных с хронической сердечной недостаточностью и увеличивает толерантность к физической нагрузке. Клинические и гемодинамические эффекты лозартана сходны с таковыми ИАПФ эналаприла (I. Crozier и соавт., 1995;

K. Dickstein, 1995; M. Gnazzi и соавт., 1997). Однако результаты исследования ELITE («Evaluation of Losartan In The Elderly»), проведенного в 125 медицинских центрах США, Европы и Южной Америки, четко демонстрируют более значительное снижение смертности (на 46%) у больных, получавших лозартан, по сравнению с пациентами, лечившимися каптоприлом (B. Pitt и соавт., 1997).

Преимущества комбинации козаара с гипотиазидом следующие:

- усиление антигипертензивного эффекта;
- впечатляющие результаты в лечении сердечной недостаточности;
- уменьшение потери калия, связанной с применением гидрохлоротиазида;
- положительное влияние на уровень мочевой кислоты (гидрохлоротиазид его повышает, в то время как козаар обладает мягким урикозурическим эффектом);
- эффект воздействия лекарственных веществ повышается без особых дополнительных финансовых затрат пациентом из-за низкой стоимости гипотиазида;
- положительное влияние на качество жизни пациентов.

Основными противопоказаниями к назначению ИАПФ и антагонистов АТ II являются беременность, аллергия к препарату. Важно и то, что данные группы препаратов, наряду с мочегонными средствами, могут с успехом использоваться в лечении больных пожилого возраста.

Положительные эффекты от сочетанного применения ИАПФ и антагониста АТ II с диуретиком на АГ, сердечно-сосудистое ремоделирование, профилактику и лечение сердечной недостаточности, выживаемость и качество жизни больных делают такие комбинации лекарственных средств весьма привлекательными.

Отмечающаяся тенденция к уменьшению побочных воздействий препаратов затронула и комбинированную терапию. Был создан препарат нолипрел, сочетающий в себе низкие дозы периндоприла (престариум 2 мг) и индапамида (арифон 0,625 мг). Его применение целесообразно при лечении пациентов с мягкой АГ, поскольку оно практически не вызывает побочных эффектов.

Таким образом, комбинированные АГП можно с успехом применять для лечения больных с умеренной и тяжелой АГ. Их использование позволяет добиться более существенного снижения АД по сравнению с монотерапией. Несмотря на хорошую переносимость современных комбинированных АГП их назначение должно осуществляться индивидуально.

4.4.8. Рефрактерная к лечению артериальная гипертензия

АГ может быть названа рефрактерной в том случае, когда программа лечения, которая включала в себя меры по изменению образа жизни и комбинированную терапию в адекватных дозировках, не привела к уменьшению АД ниже 140/90 мм рт. ст. (ВОЗ).

Критерием рефрактерности АГ является снижение САД менее чем на 15% и ДАД менее чем на 10% от исходного уровня на фоне рациональной терапии с использованием адекватных доз трех и более АГП.

Существует много причин устойчивости к лечению, включая случаи истинной клинической («белый халат») гипертензии или использования неподходящей манжеты, которая оказалась мала для больного с очень полными руками. Одной из самых важных причин возникновения рефрактерной гипертензии (2/3 больных) может оказаться плохой комплаенс, причем в этой ситуации после того, когда никакие другие средства уже не помогают, важно отменить всю лекарственную терапию, продолжив в то же время интенсивное мониторирование АД. Новый старт с новой схемой лечения может прервать порочный круг.

Причины возникновения рефрактерной гипертонии:

1. Несоблюдение больным лечебных рекомендаций.
2. Недиагностированная вторичная гипертензия (особенно почечная или эндокринная).
3. Продолжающийся прием препаратов, повышающих АД (особенно нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, гормоны).
4. Больному не удалось снизить избыточную массу тела, отказаться от чрезмерного потребления алкоголя.
5. Избыток жидкости в организме из-за неадекватной терапии диуретиками, прогрессирующей почечной недостаточности, чрезмерного потребления поваренной соли.

4.4.9. Злокачественная артериальная гипертония

Критериями диагностики злокачественной АГ у детей и подростков (первичной или любой формы вторичной АГ) являются повышение АД до 220/130 мм рт. ст. и выше в сочетании с ретинопатией 3–4-й степени, а также фибриноидный артериолонекроз, обнаруживаемый при микроскопии биоптатов почек.

Из всех случаев выявления злокачественной АГ 40% приходится на долю больных с ФЦ, 30% – с реноваскулярной гипертонией, 12% – с ПА, 10% – с паренхиматозными заболеваниями почек, 2% – с ГБ, 6% составляют другие заболевания.

Тактика лечения больных с рефрактерной к лечению и злокачественной АГ во многом сходна. Обязательно одновременное назначение комбинации из 3–5 АГП в достаточно высоких дозах: ИАПФ, АК, β-блокаторов, диуретиков, а в ряде случаев и других препаратов. При отсутствии адекватного антигипертензивного эффекта на фоне комбинированной терапии проводят курс внутривенных инфузий.

С целью предупреждения церебральных и коронарных осложнений и быстрого прогрессирования почечной недостаточности на первом этапе у больных с рефрактерной к лечению и злокачественной АГ следует стремиться к снижению АД на 20–25% от исходного уровня. В последующем, также соблюдая предосторожность, следует стараться достигнуть уровня АД 140/90 мм рт. ст.

4.5. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ

АГ не всегда протекает стабильно. К числу ее серьезных осложнений относятся ГК. Они свидетельствуют о том, что на фоне повышения АД нарушается региональная гемодинамика, в основном жизненно важных органов, поэтому повышение АД, даже значительное, еще не указывает на развитие ГК.

Несмотря на множество работ отечественных и зарубежных ученых по ГК, до настоящего времени нет их общепринятого определения, а также единого мнения о механизмах их возникновения.

ГК – внезапное, обычно значительное повышение АД до индивидуально высокого для пациента уровня, которое сопровождается появлением или усилением имевшейся ранее вегетативной, кардиальной или церебральной симптоматики. Это состояние требует немедленного снижения АД (не обязательно до нормальных значений) для предупреждения ПОМ.

4.5.1. Этиология и патогенез

У пациентов с ГБ возникновению ГК способствуют все факторы, которые в обычных условиях вызывают повышение АД.

Механизм возникновения и развития ГК на разных стадиях заболевания различен. На ранних стадиях ГБ в большинстве случаев преобладают функциональные изменения сердца, выражающиеся в увеличении сердечного выброса при мало измененном ОПСС. По мере прогрессирования заболевания обнаруживаются отчетливое снижение сердечного выброса и резкое увеличение ОПСС.

Еще со времен Г.Ф. Ланга считалось, что в основе ГК лежит внезапное повышение АД, обусловленное спастическим сокращением сосудов. В конце 1970-х годов стали говорить не о спазме, а о нарушении кровотока на уровне микроциркуляторного русла церебральных, коронарных, реже почечных сосудов по типу ишемии, стазов, отека ткани, диапедезного кровотечения. Если у здорового человека при увеличении минутного объема (МО) сердца происходит адекватное раскрытие артериол и прекапилляров, то у больного с ГК I типа адекватного расширения резистивных сосудов не наблюдается в связи с симпатическим влиянием на α -адренорецепторы, противодействующим нормальной их дилатации. Исследования Н.Н. Савицкого показали, что резистивные сосуды у больных с ГК не только не сужены, но расширены, однако не настолько, чтобы нивелировать влияние повышенного МО сердца на АД.

В большинстве случаев симптоматических гипертензий патогенез криза известен. Например, при ФЦ причиной развития ГК является повышенное количество катехоламинов в крови, при остром гломерулонефрите причиной служат почечные и внепочечные факторы (снижение фильтрации, а в некоторых случаях и почечного кровотока, гипертрофия и гиперплазия юкстагломерулярного аппарата, гиперволемиа, обусловленная острой задержкой воды и натрия почками и др.), при синдроме Конна – гиперсекреция альдостерона (аденома коркового вещества надпочечников), способствующая усиленной экскреции калия с мочой и раз-

витию гипокалиемии. Наряду с этим происходит перераспределение электролитов в тканях – замена внутриклеточного калия натрием. Накопление натрия в стенках артериол ведет к их набуханию, повышению тонуса и периферического сопротивления, усиливает вазоконстрикторную реакцию на другие прессорные агенты.

Провоцирующие факторы ГК:

- 1) психоэмоциональное перенапряжение, стрессы;
- 2) значительные физические нагрузки;
- 3) метеорологические и геофизические факторы (перепады температуры, барометрического давления);
- 4) избыточное потребление поваренной соли, жидкости, некоторых сортов сыра, шоколада, кофе, красного вина, алкоголя;
- 5) резкое прекращение лечения гипертензии (особенно отмена клофелина, анаприлина);
- 6) ятрогенные воздействия (передозировка глюкокортикоидов, симпатомиметиков, кофеина);
- 7) эндогенные причины: обострение ИБС, ишемия головного мозга, рефлекторные влияния при коликах, блуждающей почке, вздутии кишечника.

4.5.2. Клинические проявления гипертонического криза

Клинические проявления ГК разнообразны. Нейровегетативная симптоматика проявляется беспокойством, возбуждением, дрожанием во всем теле. Кожные покровы лица гиперемированы, усилена потливость. Учащается мочеиспускание.

Церебральная симптоматика характеризуется развитием общемозговых и очаговых симптомов. Общемозговые симптомы проявляются интенсивной диффузной распирающей или локализующейся в области затылка головной болью, ощущением шума в голове, головокружением, тошнотой и рвотой. Иногда больные ощущают «пелену» и «мелькание мушек» перед глазами.

К очаговым неврологическим симптомам относятся парестезии кончиков пальцев рук, губ, лица, гемипарезы, диплопия.

Кардиальная симптоматика характеризуется сердцебиением, тахикардией, аритмиями, болью в области сердца тупого ноющего характера. Возможно развитие типичных приступов стенокардии в виде жгучей, давящей, сжимающей боли за грудиной или в области сердца с иррадиацией в левое плечо, левую руку, шею. На ЭКГ появляются признаки систолической перегрузки, иногда ишемическая горизонтальная депрессия сегмента ST и симметричный отрицательный зубец T, экстрасистолия, нарушения проводимости и т.д.

4.5.3. Классификация гипертонических кризов

Единой общепризнанной классификации ГК нет. Н.А. Ратнер и соавт. (1956) выделили кризы I и II-го типов. М.С. Кушаковский (1977, 1995) определил клинико-патогенетические формы ГК так:

- 1) нейровегетативный;

- 2) отечный (водно-солевой);
- 3) энцефалопатический (судорожный синдром).

Зарубежные исследователи чаще используют разделение кризов по осложнениям: неосложненный и осложненный.

4.5.4. Диагностика гипертонических кризов

Для оценки клинической ситуации все случаи острой АГ условно можно разделить на четыре группы:

- 1) ухудшение течения ГБ;
- 2) компенсаторные АГ;
- 3) гипертензивные кризы;
- 4) гипертензивные кризы, угрожающие жизни.

Острые компенсаторные АГ развиваются в ответ на ухудшение мозгового, коронарного, почечного кровотока или гипоксию. У больных молодого и среднего возрастов такие ситуации обычно возникают при преходящей вертебробазиллярной недостаточности, обусловленной остеохондрозом шейного отдела позвоночника или гипоксией во время приступа бронхиальной астмы. В пожилом и старческом возрасте аналогичная картина наблюдается в ответ на преходящие расстройства мозгового кровообращения, во время ангинозного приступа или отека легких.

Следует учитывать, что диагностика компенсаторных АГ затруднена. Так же как и ухудшение регионарного кровообращения или сердечная астма могут привести к компенсаторному повышению АД, так и острая АГ может осложниться расстройством церебральной циркуляции, коронарной или левожелудочковой недостаточностью. В типичных случаях при компенсаторной АГ преобладает симптоматика нарушения регионарного кровообращения на фоне относительно умеренного повышения АД. При осложненном течении гипертензивного криза, напротив, ведущим симптомом является повышение АД. Нередко определить первопричину возникновения острой АГ невозможно.

При оказании неотложной помощи следует руководствоваться тем, что снижение АД должно быть хорошо управляемым и проводиться с помощью гипотензивных средств, улучшающих сердечный выброс или регионарный кровоток в пораженной зоне.

Диагностировать ГК можно при наличии следующих признаков:

- 1) относительно внезапное начало (от нескольких минут до нескольких часов);
- 2) индивидуально высокий уровень АД;
- 3) жалобы кардиального (сердцебиение, боль в области сердца), церебрального (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, нарушение зрения и т. д.) и общеvegetативного характера (озноб, дрожь, чувство жара, потливость и др.).

ГК чаще возникают на фоне ГБ, особенно на ее поздних стадиях. Характерно их развитие при плохом контроле АД в течение суток. Чаще это бывает при лечении короткодействующими АГП.

Для вторичных гипертоний развитие ГК менее характерно, даже при более высоком, по сравнению с эссенциальной гипертонией уровне АД.

Вместе с тем они часто проявляются при ФЦ, нередко при патологии почек.

Наиболее часто возникают нейровегетативные ГК.

Энцефалопатический вариант встречается у больных ГБ с синдромом злокачественной гипертензии, протекает с потерей сознания, тоническими и клоническими судорогами, очаговой симптоматикой в виде парестезий, слабости в дистальных отделах конечностей, преходящих гемипарезов, нарушения зрения, расстройства памяти.

При затяжном течении таких кризов у больных развиваются отек мозга, паренхиматозное или субарахноидальное кровоизлияние, мозговая кома, а в некоторых случаях резкое снижение диуреза, креатининемия, уремия.

Осложненный ГК, угрожающий жизни, диагностируют при наличии следующих состояний: геморрагического или ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, гипертонической энцефалопатии, отека мозга, расслаивающей аневризмы аорты, левожелудочковой недостаточности, отека легких, нестабильной стенокардии, острого ИМ; эклампсии; острой почечной недостаточности, гематурии, тяжелой ретинопатии. В таких случаях необходима экстренная госпитализация больных.

Не всегда отмечается благополучное завершение ГК: АД вновь может нарастать, приступ – осложняться внутримозговым или субарахноидальным кровоизлиянием с параличами, необратимыми изменениями мозга, переходом в кому и летальным исходом. Доходящее до крайней степени повышение АД может приводить к разрыву (расслоению) стенок аорты.

Неосложненный криз при отсутствии существенных органических повреждений не требует обязательной госпитализации. Причинами ГК могут быть операции, стресс, боль. Следует отметить, что повышение АД само по себе (т.е. при отсутствии симптомов появления или прогрессирования ПОМ) редко требует неотложной интенсивной терапии. При угрожающих жизни состояниях проводят парентеральную терапию (табл. 22).

Таблица 22

Антигипертензивные препараты для купирования гипертонических кризов

Препарат	Доза и способ введения Начало/продолжительность действия, мин/ч	Начало/продолжительность действия, мин/ч
<i>Парентеральный</i>		
Дибазол	3–4 мл (до 5–6 мл) 1% в/в, в/м	3–5 30–60/2–3
Клофелин	1–2 мл 0,01% в/в медленно; 1 мл в/м	3–6/2–8
Фуросемид	20–40 мг в/в или в/м	5/2–3
Пентамин	0,2–0,5–0,75 мл в 20 мл раствора в/м; 0,3–1,0 мл 5%	5–15/3–4

	раствора в/м	
Нитроглицерин	5–100 мкг/мин, в/в инфузия	2–5/3–5
Дроперидол	2,5–5 мг в/в	1–2/4–6
Верапамил (изоптин)*	2–4 мл 0,25 % в 10 мл физ. раствора в/в	1/2–3
Нитропруссид натрия	30 мг в 300 мл 5 % раствора глюкозы в/в капельно	1/2–5
<i>Пероральный</i>		
Клофелин	0,15–0,3 мг внутрь, сублингвально	30–60 15–20/8–12
Нифедипин	5–20 мг внутрь, сублингвально	15–20 5–10/4–6
Каптоприл	6,25–50 мг внутрь	15–60/4–6

4.5.5. Лечение гипертонических кризов

Для правильного оказания неотложной помощи при острой АГ необходимо:

- 1) оценить тяжесть и остроту клинической ситуации;
- 2) определить особенности течения ГБ;
- 3) наметить уровень, до которого необходимо снизить АД, и время, за которое это необходимо сделать;
- 4) выбрать основные и вспомогательные средства для проведения гипотензивной терапии и способы их применения.

При проведении экстренной гипотензивной терапии следует иметь в виду три величины АД:

- 1) в момент оказания неотложной помощи;
- 2) привычное, «рабочее»;
- 3) минимально допустимое.

Минимально допустимое АД определяют исходя из того, что кровоснабжение головного мозга зависит от перфузионного церебрального давления, т.е. от разницы между средним артериальным и внутричерепным давлением. Поскольку среднее АД равно сумме диастолического и 1/3 пульсового давления, прежде всего нельзя допускать чрезмерного снижения ДАД. Минимальное АД, при котором сохраняется саморегуляция мозгового кровообращения, примерно на 25% ниже привычных величин среднего АД в покое. Указанная величина определяет предельное снижение АД, при котором сохраняется саморегуляция кровотока и в других жизненно важных органах (сердце, почки). В процессе оказания неотложной помощи, независимо от достигнутого уровня АД, его снижение следует считать чрезмерным и опасным, если в результате гипотензивной терапии появляется или нарастает неврологическая симптоматика или ангинозная боль.

Выбор скорости снижения АД. При острой АГ без непосредственной угрозы для жизни АД следует снижать постепенно, в течение 1–3 ч. В большинстве таких случаев основные гипотензивные препараты доста-

точно назначать внутрь или сублингвально и только по специальным показаниям – парентерально.

При АГ, непосредственно угрожающей жизни, АД приходится снижать достаточно быстро (в течение 30 мин). Для проведения интенсивной терапии необходимо применять внутривенное капельное введение препаратов, гипотензивным эффектом которых легко управлять (натрия нитропруссид, нитроглицерин). Можно использовать внутривенное капельное или повторное дробное струйное введение лабеталола.

В менее острых случаях достаточный и управляемый гипотензивный эффект удастся получить с помощью внутривенного введения клонидина или приема клонидина, нифедипина либо каптоприла повторно сублингвально.

Гипотензивный эффект пентамина регулировать трудно.

Начальной целью является снижение АД (в период от нескольких минут до 2 ч) не более чем на 25%, затем в течение последующих 2–6 ч – до 160/100 мм рт. ст. Снижать АД необходимо постепенно и умеренно до безопасного для данного больного уровня.

При лечении ГК следует помнить о феномене «рикошета» (чем быстрее снижается высокое АД, тем больше вероятность его повторного резкого повышения). Особенно часто они развиваются, когда после принятого диуретика возникает массивный диурез с резким снижением уровня АД. Уменьшение ОЦК и резкое снижение АД приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Вследствие этого через 10–12 ч вновь значительно повышается АД, а также возникает задержка в организме натрия и воды. Рикошетные кризы часто протекают тяжелее, чем начальные, первичные. Для них характерны не только высокое АД и признаки гипергидратации, но и гиперadreнергические проявления. Увеличение ОЦК способствует возрастанию у больных ударного объема и минутного объема сердца при относительном повышении общего периферического сосудистого сопротивления (М.С. Кушаковский, 1995).

Необходимо избегать чрезмерного снижения уровня АД, потому, что это может спровоцировать ишемию почек, головного мозга или миокарда.

АД следует контролировать с 15–30-минутным интервалом. При повышении его уровня более 180/120 мм рт. ст. следует назначить парентеральное короткодействующее средство в адекватной дозе и с адекватной кратностью приема. После стабилизации состояния пациенту необходимо принимать длительно действующий препарат для профилактики повторных кризов.

Необходимо подчеркнуть, что количественные границы ГК произвольны, поэтому очень важно учитывать наличие высокого риска или симптомов ПОМ при более низких показателях АД.

Во всех случаях после экстренного снижения АД для предотвращения ортостатической гипотензии необходимо соблюдать строгий постельный режим, по крайней мере в течение 2–3 ч. При этом на уровень САД основное влияние оказывает ударный объем ЛЖ, на уровень же ДАД – общее периферическое сопротивление сосудов.

При неотложных состояниях терапию можно начать с перорального применения препаратов с быстрым началом действия (петлевые диуретики, β -адреноблокаторы, ИАПФ, $\alpha 1$ -агонисты или АК). Все меньшее применение для лечения ГК находит дибазол, который не только медленно снижает АД, но и обеспечивает кратковременный антигипертензивный эффект.

ГК 1-го типа, неосложненные, с гиперкинетическим вариантом гемодинамики протекают относительно благополучно, без угрозы для жизни, хотя иногда могут быть и осложнения. При купировании криза АД необходимо снижать постепенно, не менее чем в течение 1 ч. Терапию можно начинать с приема нифедипина (коринфара) или клофелина. При сублингвальном приеме коринфара (10–20 мг) и снижении через 15–30 мин САД на 15%, а ДАД на 10% можно прогнозировать купирование ГК к концу 1-го часа. Если прием препарата не дает эффекта в указанный срок, то ожидать купирования ГК нецелесообразно. Возможно применение клофелина сублингвально или внутрь по 0,075–0,15 мг или внутривенно медленно в дозе 1–1,5 мл 0,01% раствора в изотоническом растворе. Чтобы избежать ортостатических явлений, препарат следует вводить в горизонтальном положении больного. В течение последующих 1,5–2 ч пациент должен соблюдать постельный режим. Клофелин тормозит симпатическую стимуляцию из сосудодвигательного центра, что снижает ОПСС, АД, уровень катехоламинов в плазме, ЧСС.

При выраженном эмоциональном возбуждении, тахикардии хороший лечебный эффект может дать рауседил в дозе 0,5–1 мг в изотоническом растворе введенным внутривенно, внутримышечно.

У некоторых больных при ГК появляется чувство страха, тревоги, обусловленное расстройством функции гипоталамуса. Таким больным показаны инъекции аминазина по 1–1,5 мл 2,5% раствора в 20 мл изотонического раствора внутривенно струйно медленно или в 100 мл внутривенно капельно. Необходимо помнить, что аминазин резко снижает АД. Возможно также применение дроперидола по 2 мл 0,25% раствора в 100 мл изотонического раствора внутривенно капельно, который уменьшает повышенную активность симпатoadреналовой системы, оказывает седативное действие на ЦНС и способствует снижению АД; он также уменьшает чувство страха и тревоги.

Достаточно эффективен лабеталол (трандат) – α - и β -блокатор с преобладанием β -блокирующей активности, который оказывает выраженное гипотензивное действие, препятствует возникновению тахикардии. Он может применяться внутрь в дозе 100 мг или внутривенно в дозе 40 мг струйно медленно с повторением через 10 мин или внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора в дозе 200 мг. β -адреноблокаторы (индерал, обзидан, анаприлин) в основном назначают больным, у которых ГК сопровождается тахикардией и экстрасистолией. Противопоказания к применению β -адреноблокаторов общеизвестны: бронхообструктивный синдром, брадикардия, нарушение предсердно-желудочковой проводимости.

ГК 2-го типа (отечная форма) неосложненные с гипокINETическим синдромом протекают, как правило, тяжело. АД необходимо снижать постепенно, не менее чем за 1 ч. Можно начинать с коринфара по 10–20 мг сублингвально. Одновременно вводят быстродействующие диуретики – лазикс по 40–80 мг внутривенно струйно с применением препаратов калия.

Возможно использование ИАПФ (капотен, каптоприл, энап) после купирования криза по 1/2 таблетки внутрь каждые полчаса в течение 1–2 ч для предупреждения «рикошетных» отечных кризов. Имеющаяся инъекционная форма энапа позволяет использовать его в дозе 1,25–2,5 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе. Можно использовать также капотен сублингвально в дозе 25–50 мг, возможно его сочетание с 10 мг коринфара. Есть наблюдения о хорошем эффекте клофелина при внутривенном медленном введении 1,5 мл 0,01% раствора в изотоническом растворе. Гемодинамические показатели через 1 ч после введения нормализуются.

Рассмотрим несколько наиболее типичных клинических ситуаций при развитии ГК.

Гипертонический криз, осложненный острой коронарной недостаточностью. При резком повышении АД у некоторых подростков развивается тяжелый приступ стенокардии, и может возникнуть ИМ. Таким больным срочно необходим нитроглицерин в виде аэрозоля, который дает эффект через 20–30 с, или нитроглицерин сублингвально 0,5 мг. Эффект наступает через 1–2 мин: снижается АД и может полностью исчезнуть боль. Показано и внутривенное капельное введение нитроглицерина по 10 мг в 100 мл изотонического раствора. Устранение боли иногда приводит к нормализации АД. Если боль не исчезает, то можно использовать фентанил по 1 мл 0,005% раствора с дроперидолом, по 2–4 мл 0,25% раствора в 20 мл изотонического раствора внутривенно или валорон по 2 мл с дроперидолом в указанной дозе.

При сохранении АГ целесообразно введение клофелина в дозе 0,5–1 мл 0,01% раствора или 5 мл 0,1% индерала (обзидан, анаприлин) в 15–20 мл изотонического раствора внутривенно медленно, особенно больным с тахикардией или экстрасистолией.

Гипертонический криз, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью. Сердечная астма и отек легких при ГК могут быть обусловлены как снижением сократительной способности сердца, так и нарушением диастолической функции ЛЖ в результате резкого повышения АД. В этом случае необходима терапия по купированию левожелудочковой недостаточности и снижению АД. Снижать уровень АД следует постепенно, чтобы избежать развития коллапса. При сердечной астме целесообразно начинать с приема нитроглицерина сублингвально (в таблетках или лучше в виде аэрозоля), затем необходимо внутривенное капельное его введение. Гипотензивный эффект может быть достигнут медленным введением клофелина внутривенно в дозе 1 мл 0,01% раствора в изотоническом растворе или пентамина 0,5–1 мл в изотоническом растворе внутривенно капельно, лазикса в дозе 40–80 мг внутривенно. Для

устранения гиперкатехоламинемии, возникшей в результате дыхательной гипоксии, целесообразно применение диазепама по 2–4 мл внутримышечно или внутривенно.

При отеке легких также необходимо применять нитроглицерин сублингвально и внутривенно капельно. Увеличивается доза лазикса, вводимого внутривенно до 80–120 мг. Показано применение ганглиоблокатора пентамина (внутривенно капельно по 0,5–1 мл 5% раствора в 100 мл изотонического раствора) с 1–2 мл 0,25% дроперидола. Хороший эффект при отеке легких дает дробное (в 2–3 этапа) медленное внутривенное вливание морфина по 0,5 мл в общей дозе до 1 мл, который следует применять только у лиц молодого и среднего возраста без расстройств дыхательного центра.

При очень тяжелой форме отека легких, не поддающейся лечению нитроглицерином, назначают прямой смешанный вазодилатор нитропруссид натрия по 30 мг в 400 мл изотонического раствора внутривенно капельно. Показана оксигенотерапия. Выбор последовательности применения вышеперечисленных препаратов осуществляет врач под строгим контролем уровня АД во избежание гипотонии.

Гипертонический криз, осложненный церебрально-сосудистой недостаточностью. Лечение должно быть направлено как на снижение системного АД, так и на улучшение регионарного мозгового кровообращения. При относительно небольшой мозговой симптоматике лечение следует начать с сублингвального приема 10 мг ломира или 10–20 мг коринфара, которые не только уменьшают степень гипертонии, но и улучшают церебральный кровоток. При отсутствии положительного эффекта можно использовать 0,01% клофелин внутривенно медленно в дозе 1–1,5 мл на изотоническом растворе.

Для дегидратации и снижения внутричерепного давления необходимо вводить лазикс по 20–60 мг внутривенно струйно.

У пожилых людей с острой гипертонической энцефалопатией хороший клинический эффект дают препараты со спазмолитическим действием. Можно ввести внутривенно медленно 10 мл 2,4% зүфиллина в изотоническом растворе. При подозрении на инсульт лечебные мероприятия должны проводиться неврологической бригадой скорой медицинской помощи с экстренной госпитализацией в неврологическое отделение.

Судорожная форма гипертонического криза. Отличается самым тяжелым проявлением острой энцефалопатии. В клинической картине доминируют распирающая головная боль, рвота, психомоторное возбуждение, клонические и тонические судороги; возможны потеря сознания, нарушение зрения. Для устранения судорожного синдрома показано внутривенное введение диазепама по 2–4 мл в изотоническом растворе.

Для быстрого купирования отека головного мозга необходимо внутривенное введение 80–100 мг лазикса струйно. Дополнительно можно назначить внутривенно капельно 10–20 мл 25% раствора магния сульфата на изотоническом растворе. АД необходимо снижать достаточно быстро. Для этого вводят внутривенно капельно нитроглицерин, натрия нитро-

пруссид, арфонад, лабеталол. Показана срочная госпитализация в неврологическое отделение.

Гипертонический криз у больных с феохромоцитомой. Особое место занимают катехоламиновые кризы у больных с ФЦ, что связано с одномоментным массивным выбросом катехоламинов из опухоли в кровь. Провоцирующими факторами криза являются физическое и эмоциональное напряжение, пальпация живота, прием пищи (цитрусовые, шоколад, горчица, сыр, красные вина), а при локализации опухоли в мочевом пузыре криз может провоцироваться актом мочеиспускания. ГК характеризуется очень высоким АД, появлением острой головной боли, потемнением в глазах, сердцебиением, болями в области сердца. В большинстве случаев катехоламиновый криз осложняется отеком легких, ИМ, инсультом или даже смертью больного.

Хороший эффект дает следующая схема купирования катехоламинового криза: создать возвышенное положение больному, что способствует ортостатическому снижению АД. Ввести β-адреноблокатор тропafen (регитин) в дозе 1 мл 1% раствора в 10 мл изотонического раствора внутривенно медленно струйно, инъекции повторять каждые 5 мин до купирования криза.

Эффективно применение 0,5% фентоламина по 5 мг внутривенно в изотоническом растворе каждые 5 мин до снижения АД. При тахикардии добавляется 1 мл 0,1% раствора анаприлина в 10 мл изотонического раствора (внутривенно струйно) или 20–40 мг обзидана (внутрь). После купирования криза целесообразно назначить пирроксан по 0,03 г 3–4 раза в день и седативные средства.

Таким образом, после купирования неосложненного ГК больного можно оставить дома под наблюдением врача поликлиники для осуществления коррекции ранее проводимого лечения. Если же ГК протекает с осложнениями, то больного необходимо госпитализировать в блок интенсивной терапии или неврологическое отделение для лечения выявленных осложнений. Если ГК купирован и пациент чувствует себя удовлетворительно, но диагноз основного заболевания неизвестен (ГБ или симптоматическая гипертония), больного следует госпитализировать в кардиологическое отделение для уточнения диагноза.

В последние годы предпочтение отдают длительно действующим формам АГП. Вместе с тем необоснованный отказ от хорошо себя зарекомендовавших быстро действующих препаратов дигидропиридина, привел к резкому увеличению частоты ГК и их осложнений.

Следовательно, знание механизмов развития ГК, его особенностей с учетом конкретной клинической ситуации позволяет врачу проводить дифференцированное лечение больных в этом ургентном состоянии и добиваться хороших результатов. Несомненно, что адекватное, постоянное и контролируемое лечение подростков с АГ значительно уменьшит у них частоту развития ГК.

4.6. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

Гипотензивная терапия симптоматических АГ зависит от природы АГ, степени повышения АД, характера гемодинамики и наличия осложнений, возраста больного:

- при первичном и вторичном альдостеронизме (повышение индекса Na/K) назначают калийсберегающие диуретики (верошпирон);
- при ренальных и сосудистых симптоматических АГ – ИАПФ;
- при ФЦ – селективные α -адреноблокаторы;
- при АКТГ-зависимом первичном гиперальдостеронизме – дексаметазон.
- при ХПН гипотензивный эффект может быть достигнут применением антибактериальной терапии.

Многие симптоматические АГ (гипоплазия одной почки, стеноз почечной артерии, ФЦ, опухоль, киста почки, альдостерома, коарктация аорты) подлежат хирургическому лечению.

4.7. ПРИНЦИПЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Диспансеризация – это метод активного динамического наблюдения за состоянием здоровья населения. Диспансерному наблюдению подлежат все больные с отягощенной наследственностью по ГБ, высоким нормальным АД, АГ и ГБ.

Диспансеризация включает в себя следующие мероприятия:

- постановка на медицинский учет всех детей и подростков с отягощенной наследственностью по ГБ, высоким нормальным АД, АГ и ГБ;
- периодическое их медицинское обследование с целью предупреждения прогрессирования АГ;
- проведение комплекса оздоровительных и лечебных мероприятий, направленных на нормализацию АД;
- проведение врачебно-профессиональной консультации и профориентации детей и подростков с АГ и ГБ с учетом их пола и возраста.

Дети и подростки с отягощенной наследственностью по ГБ, с высоким нормальным АД должны осматриваться врачом-педиатром 1 раз в 6 мес (обследование ограничивается антропометрией и 3-кратным измерением АД). Такой контингент пациентов должен быть включен во II группу здоровья.

При подтверждении диагноза АГ (эссенциальной или симптоматической) или ГБ ребенок или подросток наблюдается врачом-педиатром 1 раз в 3–4 мес. Для определения объема диагностических мероприятий, выработки тактики немедикаментозного и медикаментозного лечения и по вопросам борьбы с ФР ГБ ребенок должен быть проконсультирован кардиоревматологом (при АГ – 1 раз в 6 мес, при ГБ – 1 раз в 3 мес). По показаниям ребенок или подросток может быть проконсультирован нефрологом, окулистом и невропатологом. Обязательные исследования проводятся не реже 1 раза в год, дополнительные – по показаниям.

Дети и подростки с АГ должны быть включены в III группу здоровья, а с ГБ – в IV.

Показаниями для стационарного обследования детей и подростков с АГ являются стойкое повышение АД, наличие сосудистых кризов, недостаточная эффективность лечения в амбулаторных условиях, неясность генеза АГ.

4.8. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Первичная профилактика начинается с выявления во время плановых профилактических медицинских осмотров детей и подростков ФР АГ, таких как отягощенная наследственность (наличие АГ, других ССЗ и СД у родителей в возрасте до 55 лет), избыточная масса тела или ожирение, низкая физическая активность (физическая активность ограничена занятиями физкультурой в рамках школьной программы). В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 03.07. 2000 № 241 АД следует измерять 3-кратно в возрасте 3 лет (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), за 1 год до поступления в школу (в 5–6 лет), непосредственно перед школой (6–7 лет), после окончания 1-го класса (7–8 лет), в возрасте 10, 12, 14–15, 16 и 17 лет.

Первичная профилактика АГ проводится:

- на популяционном уровне (все население);
- в группах риска (дети с отягощенной наследственностью, высоким нормальным уровнем АД, избыточной массой тела или ожирением, низкой физической активностью).

Профилактическое воздействие должно быть направлено на поддержание нормальной или снижение избыточной массы тела, оптимизацию физической активности, рационализацию питания.

Глава V. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ

5.1. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания служат ФР многих микро- и макрососудистых поражений, включая мозговой инсульт, ИБС, хроническую сердечную недостаточность, периферические сосудистые заболевания, и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Важную роль в прогрессировании СД 2-го типа играет ожирение, поэтому большое значение приобретают рекомендации по здоровому образу жизни: строгое и систематическое соблюдение низкокалорийной диеты, ограничение потребления поваренной соли. В то же время суточный рацион детей и подростков, находящихся под наблюдением врача, должен включать в себя физиологическую норму белков и витаминов, что достигается употреблением отварного постного мяса, нежирных сортов рыбы, обезжиренного творога, свежих овощей и фруктов.

Для достижения целевого АД чаще необходима комбинированная терапия. Наилучший ренопротективный эффект при СД 1 и 2-го типов дает включение в комбинацию ИАПФ или БРА.

Агонисты 1-имидазолиновых рецепторов, повышающие чувствительность тканей к инсулину, можно назначать в качестве монотерапии и в сочетании с другими АГП при неэффективности других средств лечения АГ только при СД 2-го типа.

У больных АГ и СД 2-го типа с высоким нормальным уровнем АД возможно достижение целевых показателей на фоне проведения монотерапии. Препаратами выбора служат ИАПФ, БРА или агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР). Наличие микроальбуминурии у больных СД 1 и 2-го типов служит показанием для антигипертензивной терапии, вызывающей блокаду РААС, вне зависимости от уровня АД, т.е. назначения БРА или ИАПФ, в том числе в сочетании с тиазидовыми диуретиками в малых дозах.

5.2. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

АГ остается самой важной причиной развития катастроф в сосудистой системе мозга.

Так, снижение уровня ДАД на 5 мм. рт. ст., а САД на 12 мм рт. ст. уменьшает риск возникновения инсульта на 34%. При первичной профилактике инсульта у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга целевой уровень АД должен соответствовать величинам менее 140 и 90 мм рт. ст.

В лечении АГ на фоне хронических сосудистых заболеваний головного мозга преимущество имеют препараты, способные одновременно со снижением системного АД сохранять неизменным мозговой кровоток.

В острый период болезни при развитии инсульта или острой ишемической атаки АД часто снижается самостоятельно в течение последующих часов или дней. В этом случае следует избегать быстрого падения уровня АД. При наличии стойко высоких цифр АД и опасности поражения других органов и систем можно использовать небольшие дозы α - и β -адреноблокаторов. Из β -адреноблокаторов только у небиволола доказано положительное влияние на мозговой кровоток, что делает его препаратом выбора, если имеется необходимость применения данной фармакологической генерации лекарственных средств.

Если возникает подозрение на повышение внутричерепного давления, то следует назначить диуретики в оптимально подобранной дозировке (гипотиазид, фуросемид, индапамид). Из ИАПФ в данной клинической ситуации можно с осторожностью использовать периндоприл (престариум), так как остальные препараты этой фармакологической группы могут оказать негативное влияние на состояние мозгового кровотока. Это же относится и к АК дигидропиридинового ряда (нифедипин и его производные) из-за опасности возникновения синдрома сосудистого обкрадывания и усиления отека мозга.

Препараты из указанных фармакологических групп используют и для лечения АГ, протекающей на фоне клинических проявлений хронических сосудистых заболеваний мозга. В этой фазе болезни можно применять АК дигидропиридиновой группы второго и третьего поколений (амлодипин, исрадипин и т.д.) в индивидуально подобранных дозировках.

Установлено, что лечение козааром (лозартан, MSD) на 25% лучше предотвращает инсульты у больных АГ с гипертрофией ЛЖ, а при ИСАГ снижает частоту возникновения инсультов на 40% лучше по сравнению с активным лечением ателололом. Это обстоятельство особенно важно, поскольку инсульт является одной из главных причин летальности и инвалидности. Мозговые сосудистые катастрофы наблюдаются при АГ (по данным исследования LIFE и других испытаний последнего десятилетия) чаще, чем ИМ. Кроме того, гипертрофия ЛЖ (по данным ЭКГ и ЭхоКГ) является независимым от уровня АД предиктором цереброваскулярных осложнений, что может быть еще более значимым для больных с ИСАГ. Обычная начальная и поддерживающая доза козаара для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз в день. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 3–6 нед после начала проведения терапии. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 100 мг 1 раз в день.

5.3. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

АГ является решающим фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии; адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля АД < 130/80 мм рт. ст. и уменьшения протеинурии или альбуминурии до величин, близких к нормальным.

Для снижения протеинурии препаратами выбора служат ИАПФ или БРА.

Для достижения целевого уровня АД при поражениях почек часто используется комбинированная терапия с добавлением обычно диуретика (при нарушении азотовыделительной функции почек – петлевой диуретик), а также АК.

У больных с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений часто показана комплексная терапия – АГП, статины, антиагреганты и др.

5.4. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

При сочетании АГ с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки противопоказано применение в качестве гипотензивных средств препаратов раувольфии из-за их способности повышать секрецию желудочного сока. При лечении больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки для снижения АД лучше всего использовать диуретики (гипотиазид, индапамид, фуросемид). Кроме самого гипотензивного действия мочегонные средства через механизм усиленного выведения ионов хлора из организма способствуют снижению выработки соляной кислоты в слизистой оболочке желудка и уменьшению кислотности желудочного сока.

Важным и до сих пор недостаточно изученным остается вопрос о взаимодействии гипотензивных средств с антацидными и антисекреторными препаратами. Проведенные клинические фармакологические исследования установили, например, отсутствие значимого взаимодействия БРА козаара (лозартан) с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов в слизистой оболочке желудка. Среди последних надежным средством для комбинированной терапии является квамател (фамотидин) – препарат третьего поколения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов с отсутствием взаимодействий на уровне печеночного метаболизма. Поэтому использование кваматела является наиболее безопасным.

Возможно одновременное назначение селективного β-адреноблокатора небилета (небиволол) и антацидов при условии приема гипотензивного препарата во время еды, а антацидного средства между приемами пищи.

В последние годы появились отдельные сообщения о положительном протективном воздействии ИАПФ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта у лиц с повышенным риском образования язвенных дефектов. Поэтому применение этих гипотензивных лекарственных средств считается вполне возможным при условии их хорошей переносимости у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

5.5. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Рефрактерной, или резистентной к лечению, считают АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная антигипертензивная терапия с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики, не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. В таких случаях показано детальное обследование органов-мишеней, поскольку при рефрактерной АГ в них часто наблюдаются выраженные изменения. Необходимо исключить вторичные формы АГ, которые служат причиной рефрактерности к антигипертензивному лечению. Неадекватные дозы антигипертензивных препаратов и их нерациональные комбинации могут привести к недостаточному снижению АД. Рефрактерная АГ может быть связана с псевдогипертензией, например «гипертонией белого халата», или использованием несоответствующей по размеру манжеты.

Основные причины рефрактерной АГ:

- невыявленные вторичные формы АГ;
- отсутствие приверженности лечению;
- продолжающийся прием лекарственных средств, повышающих АД;
- нарушение рекомендаций по изменению образа жизни: прибавление массы, курение;
- перегрузка объемом, обусловленная следующими причинами: неадекватной терапией диуретиками, прогрессированием ХПН, избыточным потреблением поваренной соли.

Псевдорезистентность:

- изолированная офисная АГ («гипертензия белого халата»);
- использование при измерении АД манжеты несоответствующего размера.

Тщательный анализ всех возможных причин возникновения рефрактерной АГ способствует рациональному выбору антигипертензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня в России ведется активная совместная работа медицинской общественности и органов власти по реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению АГ. Впервые на основе российского и зарубежного опыта в данной работе разработаны рекомендации по проведению диагностики, лечению и профилактики АГ у детей и подростков. Представленные в работе рекомендации, основанные на самых последних научных достижениях и подготовленные в первую очередь для практических врачей, безусловно, должны повысить эффективность данной программы и реально способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Представленные в книге рекомендации не столько регламентируют деятельность клинициста, сколько представляют ему обоснованные принципы ведения больных, не исключая возможности принятия индивидуальных решений на основе клинических особенностей больного, возраста или социально-экономических условий. Одновременно нужно призывать практических врачей использовать в своей деятельности мировой опыт, ограничивая возможность принятия решений, основанных лишь на личном опыте и субъективных суждениях. При использовании рекомендаций данной работы в повседневной практике можно будет рассчитывать на реальный эффект от их внедрения.

Литература

1. Аникин В.В., Курочкин А.А., Кушнир С.М. Нейроциркуляторная дистония у подростков. Тверь: Губернская медицина, 2000. 184 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающегося фермента. Кардиология. 2001; 41 (5): 100–4.
3. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: в 2 т. М.: Медицина, 1987.
4. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. Минск, 1999.
5. Вебер В.Р., Бриттиков А.Н. Профилактика и лечение артериальной гипертензии. В. Новг. М., 2002.
6. Воробьев А.С. Нарушения сердечного ритма у детей (диагностика, лечение и диспансеризация). Методические рекомендации. Л., 1986.
7. Воробьев А.С., Бутаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков. Руководство. СПб., 1999.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.: 1997.
9. Калпужная Р.А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. М., 1973.
10. Кельцев В.А., Просвириков Е.Ю. Анализ ЭКГ у детей. Самара, 1994.
11. Кельцев В.А. Избранные лекции по детской кардиологии. Самара, 2001.
12. Кельцев В.А. Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей и подростков. Самара, 2005.
13. Кельцев В.А. Кардиология детского возраста. Руководство для врачей. Самара: Офорт, 2009.
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999.
15. Крюков Н.Н. Вторичные артериальные гипертензии: Монография. Самара: Перспектива, 2002.
16. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Самара: Перспектива, 2002.
17. Крюков Н.Н., Павлов В.В., Кузьмин А.З., Кузнецов С.И. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии в амбулаторных условиях. В помощь врачу общей практики. СамГМУ, 2003.
18. Крюков Н.Н., Ларина Т.А., Осипов Ю.А. Образовательные школы в диагностике и лечении артериальной гипертензии. Самара: Содружество плюс, 2004.
19. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. 5-е изд. доп. и перераб. СПб.: Фолиант, 2002.
20. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. Медгиз, 1954.

20. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертонии в России и возможности профилактики. Тер. арх. 1997; 8: 66–9.
21. Ольбинская Л.И. и соавт. Эффективность и безопасность антигипертензионной терапии Диротеном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. РМЖ. 2002; 10 (10): 472–4.
22. Осолкова М.К. Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей. М., 1988.
23. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. Под ред. В.Н. Коваленко. К.: Лыбидь, 2002.
24. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. РКНПК. Под ред. Г.Г. Арабидзе., О.Ю. Атькова. МЗ РФ, 1998.
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
26. Шевченко О.П., Праскурничный Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М., 2004.
27. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: РЕНКОР, 2001.
28. Brown M.J., Palmer C., Castaigne et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International GITS Study: 2000; 356: 366–72.
29. Cunningham T.G., Lingheimer M. D. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 927–32.
30. Danhof B., Lindholm L. H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet. 1991; 338: 1281–5.
31. Dhein S. et al. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists: a role for nitric oxide. Drags. 1999; 58 (3): 397–404.
32. Epstein M. Hypertension. 1992; 19: 403–18.
33. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. Lancet. 2000; 9: 314–27.
34. Leoretti G. et al. Am. J. Cardiol. 1990; 65: 67H-71H.
35. McMilly W. et al. Nebivolol in the management of essential hypertension. Drags. 1999; 57: 633–51.
36. Mulrow C.D., Cornell J.A., Herrera C.L. et al. Hypertension in the elderly: implications and generalizability of randomized trials. JAMA. 1994; 272: 1932–8.
37. Packer M. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. New. Engl. J. Med. 1996: 1107–14.
38. Simrel M. Arterial Hypertension. Berlin; New York, 1996.
39. Staessen J.A., Amery A., Clement D. et al. Twenty-four blood pressure monitoring in Syst-Eur Trial. Aging. 1992; 4: 85–91.
40. Staessen J.A., Thijs L. et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet. 1998; 351: 1755–62.
41. Tompson G.R. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention coronary heart disease. Atherosclerosis. 1997; 131: 1–5.
42. THOPHY. Hypertension. 1997; 30 (p. 1): 140–5.
43. Uemura K., Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. World Health Stat. 1998; 41: 155–68.
44. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ. 1998; 317: 713–20.
45. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension J. Hypertens. 1999; 17: 151–83.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	6
1.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	6
1.2. ЭТИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	7
1.3. ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	18
Глава II. ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	24
2.1. ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ.....	24
2.2. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	26
2.3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	28
2.4. КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	30
2.4.1. Определение степени артериальной гипертензии.....	30
2.4.2. Определение группы риска.....	31
2.4.3. Установление диагноза и стадии гипертонической болезни.....	31
Глава III. ВТОРИЧНЫЕ АРТЕРИАЛЬНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ	32
3.1. РЕНАЛЬНЫЕ ГИПЕРТОНИИ.....	33
3.1.1. Хронический гломерулонефрит.....	33
3.1.2. Хронический пиелонефрит.....	38
3.2. ЭНДОКРИННЫЕ ГИПЕРТОНИИ.....	54
3.2.1. Первичный альдостеронизм.....	54
3.2.2. Синдром Иценко–Кушинга.....	57
3.2.3. Феохромоцитома.....	65
3.2.4. Диффузный токсический зоб (тиреотоксикоз, гипертиреоз).....	74
3.2.5. Ожирение.....	83
3.2.6. Метаболический синдром.....	91
3.3. ЭКЗОГЕННЫЕ ГИПЕРТОНИИ.....	96
3.3.1. Медикаментозные факторы.....	96

Глава IV. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	99
4.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	99
4.2. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	100
4.3. ЛЕЧЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	101
4.4. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ.....	107
4.4.1. Диуретики.....	111
4.4.2. β -адреноблокаторы.....	112
4.4.3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	116
4.4.4. Антагонисты кальция.....	120
4.4.5. Блокаторы (антагонисты) рецепторов ангиотензина II.....	124
4.4.6. Другие антигипертензивные препараты.....	126
4.4.7. Комбинированная антигипертензивная терапия.....	127
4.4.8. Рефрактерная к лечению артериальная гипертензия.....	132
4.4.9. Злокачественная артериальная гипертония.....	133
4.5. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ КРИЗЫ.....	134
4.5.1. Этиология и патогенез.....	134
4.5.2. Клинические проявления гипертонического криза.....	135
4.5.3. Классификация гипертонических кризов.....	135
4.5.4. Диагностика гипертонических кризов.....	136
4.5.5. Лечение гипертонических кризов.....	138
4.6. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ.....	144
4.7. ПРИНЦИПЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	144
4.8. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	145
Глава V. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	146
5.1. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	146
5.2. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	146
5.3. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК.....	147

5.4. ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ.....	148
5.5. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	150
Литература.....	151

По вопросам приобретения книг обращайтесь:
Отдел продаж «ИНФРА-М» (оптовая продажа):
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1
Тел. (495) 280-15-96; факс (495) 280-36-29
E-mail: books@infra-m.ru

Отдел «Книга—почтой»:
тел. (495) 280-15-96 (доб. 246)

Научное издание

Владимир Алексеевич Кельцев

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
(КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

Монография

ООО «Научно-издательский центр ИНФРА-М»
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1
Тел.: (495) 280-15-96, 280-33-86. Факс: (495) 280-36-29
E-mail: books@infra-m.ru <http://www.infra-m.ru>

Книги Научно-издательского центра ИНФРА-М в книжных магазинах:



МОСКВА

Московский дом книги на Арбате
(сеть магазинов)
ул. Новый Арбат, 8
тел.: (495) 789-35-91
www.mdk-arbat.ru



Молодая гвардия
ул. Большая Полянка, 28
тел.: (499) 238-50-01, (499) 238-50-01;
ул. Братиславская, 26М
тел.: (495) 346-99-00
www.bookmg.ru



Библио-Глобус
ул. Мясницкая, д. 6/3, стр. 1
тел.: (495) 781-19-12, 781-19-00
www.biblio-globus.ru



Медведково
Заревый пр-д, 12
тел.: (499) 476-16-90, (495) 656-92-97
www.bearbooks.ru



ТДК «Москва»
ул. Тверская, д. 8, стр. 1
тел.: (495) 629-64-83, 797-87-71
www.moscowbooks.ru



САНКТ-
ПЕТЕРБУРГ

Дом книги
Невский пр-т, д. 28, литера А
тел.: 8 (812) 448-83-55
www.spbdk.ru



Буквоед
Парк культуры
и чтения «Буквоед»
Невский пр-т, 46;
Лиговский пр-т, 10
(гостиница «Октябрьская»)
тел.: 8 (812) 601-06-01
www.bookvoed.ru



i

ИНТЕРНЕТ-
МАГАЗИНЫ

<http://www.ozon.ru>

<http://www.neobook.ru>

<http://www.bookler.ru>

<http://www.setbook.ru>

<http://www.chitai-gorod.ru>

<http://www.colibri.ru>

<http://www.urait-book.ru>

<http://www.bolero.ru>

<http://www.chaconne.ru>

<http://my-shop.ru>