

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом

Генетические аспекты и особенности терапии

Пособие для врачей

Москва
2003

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН**

**Артериальная гипертензия
у больных сахарным диабетом**
Генетические аспекты
и особенности терапии

Пособие для врачей

**Профессор М. И. Балаболкин, д.м.н. Г. Г. Мамаева,
науч. сотр. Т. В. Кравченко, к.м.н. В. Г. Музыченко**

**Москва
2003**

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Артериальная гипертензия встречается более чем у 50% больных сахарным диабетом, прежде всего диабетом типа 2, и является фактором риска развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, сердечно-сосудистой недостаточности. Значительно возрастает число случаев поражения нижних конечностей с исходом в диабетическую гангрену с последующей ампутацией. Артериальная гипертензия приводит к прогрессированию нефропатии и ретинопатии, преждевременной инвалидизации и смерти данной категории больных от хронической почечной недостаточности. Артериальная гипертензия остается серьезной проблемой для большинства стран, поэтому формирование групп риска больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией, нарушениями гемореологии и липидного обмена на начальных стадиях сосудистых поражений является чрезвычайно важным для практического здравоохранения с целью реабилитации, профилактики развития ангиопатий и улучшения качества жизни больных сахарным диабетом.

Заболеваемость сахарным диабетом и артериальной гипертензией увеличивается с возрастом среди жителей экономически развитых стран. Частота артериальной гипертензии (АГ) и сопряженных с ней сердечно-сосудистых заболеваний среди больных сахарным диабетом (СД), по данным различных авторов, составляет 9,5 – 55%, по сравнению с общей популяцией 1,6 – 4,1%. Артериальная гипертензия, по результатам проведенного в Москве в 1994 г. эпидемиологического обследования, через 10 лет после постановки диагноза сахарного диабета составляла более 60%. Для сравнения, в настоящее время в США сахарным диабетом страдают около 15 миллионов американцев, причем 90% составляет СД типа 2, а артериальная гипертензия встречается среди этой категории пациентов в 2 раза чаще, чем у людей без данного метаболического заболевания. Более чем половина больных с впервые выявленным СД типа 2 на момент постановки диагноза уже имеют артериальную гипертензию.

Артериальная гипертензия представляет собой важный, независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, сердечно-сосудистой недостаточности. Около 80% преждевременных смертей в результате СД и АГ происходят из-за сердечно-сосудистых заболеваний. Доля смертности при АГ в структуре общей смертности составляет 20-25%, а у больных СД она в 4-5 раз выше.

1.2. Факторы риска сахарного диабета и артериальной гипертензии

Действительно, возникновение сердечно-сосудистых заболеваний при СД и АГ включает ряд общих этиологических факторов (таб.1)

Ожирение является важным фактором в увеличении заболеваемости СД и АГ. Абдоминальное ожирение представляется наиболее грозным фактором риска для развития СД типа 2, АГ, дислипидемии, инсулинрезистентности и

Таблица 1. Этиологические факторы возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ и СД

- Абдоминальное ожирение
- Малоподвижный образ жизни
- Генетические факторы
- Эндокринопатии (акромегалия, синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитомы, тиреотоксикоз)
- Инсулинрезистентность



- Сахарный диабет и артериальная гипертензия



- Нарушения липидного обмена
- Дисфункция эндотелия и тромбоцитов
- Нарушения факторов коагуляции
- Альбуминурия и нефропатия



- Сердечно-сосудистые заболевания

ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что именно висцеральное ожирение особенно опасно для возникновения вышеперечисленных состояний. Хотя индекс массы тела (ИМТ) является относительно надежным критерием определения величины риска повышения артериального давления (АД), особенно систолического, однако висцеральное распределение жира гораздо более сильный фактор риска для развития АГ. Самыми сильными независимыми факторами риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для висцерального ожирения, является гиперинсулинемия и нарушение липидного обмена.

1.3. Классификация артериальной гипертензии

В общей популяции на долю первичной (эссенциальной) гипертензии приходится 85-90%, на долю вторичной гипертензии, связанной с двусторонним поражением почечной паренхимы – 5-10%, и только 1-2% случаев обусловлено потенциально неизлечимым состоянием.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормальными цифрами АД следует считать не выше 140/90 мм рт. ст. Однако у больных сахарным диабетом молодого возраста критерии показателей АД более строгие, в пределах 135/80 мм рт. ст., особенно при появлении микроальбуминурии или начальных изменений со стороны глазного дна. Анализ кардиоваскулярных поражений показал, что уровень и стабильность АД имеют особое значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Эти критерии нашли от-

Таблица 2. Классификация артериальной гипертензии для лиц от 18 лет

Категория	Систолическое	Диастолическое
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	< 130	< 85
Высокое нормальное	130-139	85-89
Гипертензия		
Стадия 1 (мягкая *)	140-159	90-99
Стадия 2 (умеренная *)	160-179	100-109
Стадия 3 (тяжелая *)	180 и выше	110 и выше

* В отечественной кардиологии используется чаще (из Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6 изд., 2001 год)

ражение в классификации уровней АД для взрослых, рекомендованной в 1999 г. ВОЗ и Международным обществом артериальной гипертензии (МОАГ) (таб. 2).

Диагностика АГ и сегодня основывается на классификации с учетом сосудистых и органичных поражений, в основу которой положено учение Г. Ф. Ланга и А. П. Мясникова, внесших неоценимый вклад в проблему артериальной гипертензии и атеросклероза.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Общие механизмы патогенеза АГ, ассоциированной с сахарным диабетом, представлены на схеме 1.

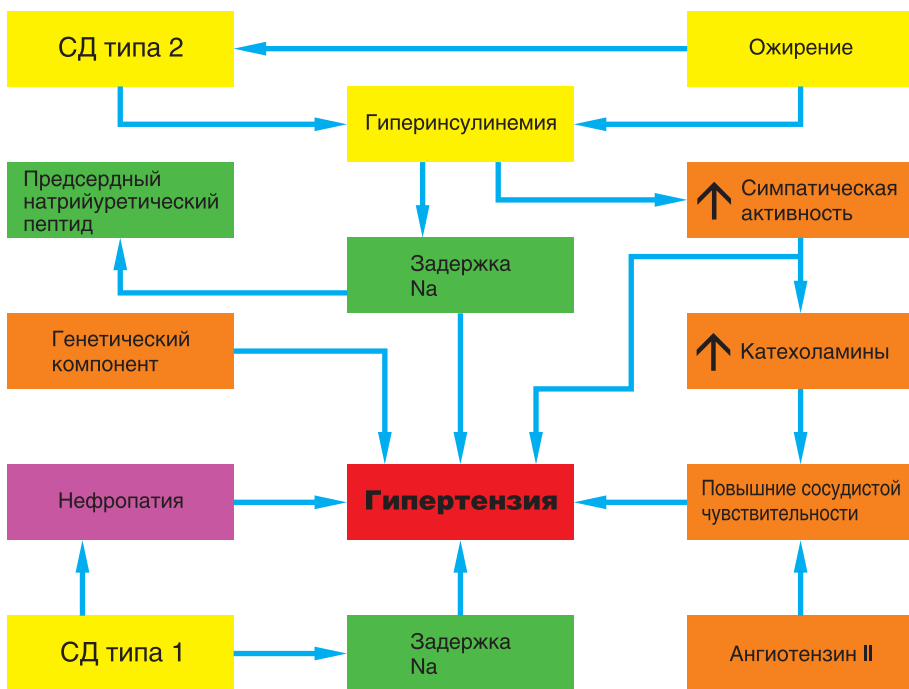


Схема 1. Общие пути патогенеза артериальной гипертензии и сахарного диабета

2.1. Повышение АД при сахарном диабете типа 1

При сахарном диабете типа 1 повышение АД обычно развивается через 10-15 лет от начала заболевания и обусловлено, как правило, диабетической нефропатией, и лишь в небольшом проценте случаев повышение АД может быть проявлением других почечных заболеваний. В литературе имеются данные о сочетании СД типа 1 и хронического гломерулонефрита. У больных СД типа 1 прослеживается тенденция к повышению АД уже на стадии микроальбуминурии, задолго до развития клинических признаков нефропатии, которая встречается у 30-40% больных СД типа 1. Артериальная гипертензия при диабетической нефропатии приводит к более быстрому прогрессированию последней с развитием хронической почечной недостаточности. Таким образом, у больных СД типа 1 наличие и степень выраженности АГ преимущественно связаны с нефропатией, хотя в каждом конкретном случае, как мы уже отмечали, может возникнуть необходимость в дифференциальной диагностике для исключения других почечных поражений.

2.2. Повышение АД при сахарном диабете типа 2

При сахарном диабете типа 2 в 80% повышение АД имеет более длительную историю, непосредственно не связанную с СД, и обусловлено чаще эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия при СД типа 2 предшествует диабету, сочетаясь с гиперинсулинемией и инсулинрезистентностью, которые являются обязательными компонентами метаболического синдрома. Уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе выявляют четкую взаимосвязь величины АД и нарушения углеводного обмена. Распространенность АГ среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе составляет 20-40%. Проспективное наблюдение позволило установить прямую корреляционную зависимость между степенью выраженности нарушений углеводного обмена и частотой повышения АД у лиц средней возрастной группы. В то же время, по данным Nilsson и соавт. (1990), у 20-30% больных с эссенциальной гипертензией выявляют нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2. Частота нефропатии при СД типа 2 несколько ниже, чем при диабете типа 1. Однако при ее наличии повышается частота развития АГ – по данным клиники Steno, третье место среди этиологических признаков АГ. У больных СД типа 2 при наличии выраженной хронической почечной недостаточности частота возникновения АГ составляет почти 90% (таб. 3).

Таблица 3. Сравнение факторов, имеющих отношение к гипертензии у больных СД типа 1 и 2

	Тип диабета	
	1	2
Инсулинрезистентность	Редко	Часто
Гипертензия в семье	Часто	Часто
Распространенность микроальбуминурии	40%	<5%
Ожирение	Редко	Часто

Среди других этиологических факторов АГ при СД следует выделить почечно-каменную болезнь, хронический пиелонефрит, подагру и более редкие причины: опухоли почек, паранеопластический синдром. АГ может быть обусловлена и сочетанием СД с другими эндокринными расстройствами (тиреотоксикозом, акромегалией, болезнью или синдромом Иценко-Кушинга, синдромом Конна, феохромоцитомой и др.). Окклюзионные поражения сосудов (коарктация аорты, стеноз почечных артерий) также учитываются при проведении дифференциально-диагностического поиска. Более подробно причины АГ представлены в таб. 4.

2.3. Основные механизмы развития артериальной гипертензии

В основе развития АГ при сахарном диабете лежит несколько механизмов. Уровень АД определяется соотношением сердечного (минутного) выброса крови и сосудистого периферического сопротивления. Одним из патогенетических механизмов повышения АД может быть влияние инсулина на реабсорбцию натрия вследствие прямого воздействия на петлю Генле. Непрямое действие инсулина связано с активностью симпато-адреналовой системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон, повышением чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к прессорным агентам, стимуляцией внеклеточных факторов роста.

Известно, что при гипергликемии увеличиваются гиперосмолярность и объем внеклеточной жидкости, а компенсация углеводного обмена сопровождается снижением АД или его нормализацией. Для СД, начиная с периода его манифестации, характерна ретенция натрия и воды в организме, которая спо-

Таблица 4. Причины артериальной гипертензии

Систолическая и диастолическая гипертензия	
I. Первичная, эссенциальная или идиопатическая	
II. Вторичная	
1. Почечные	Паренхиматозные почечные заболевания <ul style="list-style-type: none"> • Острый гломерулонефрит • Хронический нефрит • Поликистоз • Диабетическая нефропатия • Гидронефроз Реноваскулярные <ul style="list-style-type: none"> • Стеноз почечной артерии • Интратенальные васкулиты Ренин-продуцирующие опухоли Первичная задержка натрия (синдром Лиддла, синдром Гордона)
2. Эндокринные	Акромегалия Гипотиреоз Гипертиреоз Гиперкальциемия (гиперпаратиреоз) Надпочечниковые <ul style="list-style-type: none"> • Коры надпочечников <ul style="list-style-type: none"> – Синдром Кушинга – Первичный альдостеронизм (синдром Конна) – Врожденная гиперплазия коры надпочечников • Мозгового вещества: феохромоцитома Эстраадреналовые хромаффинные опухоли Карциноид Экзогенные гормональные <ul style="list-style-type: none"> • Эстрогены • Глюкокортикоиды • Минералокортикоиды • Симпатомиметики • Пища, богатая тирамином, и ингибиторы моноаминооксидазы
3. Коарктация аорты	
4. Гипертензия во время беременности	

5. Неврологические расстройства

Увеличение внутричерепного давления

- Опухоль мозга
- Энцефалит
- Респираторный ацидоз

Остановка дыхания во время сна (sleep apnea)

Тетраплегия

Острая порфирия

Отравление свинцом

Синдром Джуллиана-Барра

6. Острый стресс, включая операции

Психогенная гипервентиляция

Гипогликемия

Ожоги

Панкреатиты

Абстинентный синдром при алкоголизме

Серповидноклеточная анемия, обострение

Состояние после реанимационных мероприятий

Состояние после оперативных вмешательств

7. Увеличение внутрисосудистого объема

8. Употребление алкоголя и наркотиков

Систолическая гипертензия

Увеличение сердечного выброса

- Недостаточность аортального клапана
- Артеривенозный шунт
- Тиреотоксикоз
- Болезнь Педжета
- Бери-бери
- Гиперкинетическая циркуляция

Ригидность аорты

способствует развитию АГ и наблюдается почти у всех больных диабетом типа 1 и 2. В организме больных СД содержание натрия увеличивается в среднем на 10%, что сопровождается увеличением внесосудистого (интерстициального и/или внутриклеточного) объема жидкости. При этом объем плазмы и крови при нормальном АД остается в пределах нормы, а при АГ даже снижается.

P. Weidmann и P. Ferrari (1991) представили убедительные данные, свидетельствующие о том, что избыток натрия в организме больного диабетом имеется еще до начала развития поздних осложнений, что отличает больных СД от больных с эссенциальной (первичной) гипертензией. По данным Feldt-Rasmussen с соавт. (1987), главную роль в развитии АГ у больных СД типа 1 играет задержка натрия в организме, тогда как уровни альдостерона, ангиотензина II и катехоламинов в плазме крови снижены. Эти изменения наблюдаются на самых ранних стадиях вовлечения почек в патологический процесс, когда экскреция альбумина еще не изменена. Особенность больных диабетом с АГ состоит в том, что у них отмечается повышенная чувствительность АД к задержке натрия, тогда как у больных диабетом с нормальным АД таковая отсутствует. Именно этим объясняется выраженный гипотензивный эффект от применения различных мероприятий, направленных на повышение экскреции натрия (диуретики, диализ) у больных СД.

Наряду с этим, определенным условием более частого развития АГ при СД является повышение чувствительности к норадреналину и ангиотензину. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных диабетом такой же прессорный эффект, как у практически здоровых лиц, вызывают норадреналин и ангиотензин II в более низких дозах. Установлено, что гиперинсулинемия и инсулинрезистентность также способствуют повышению АД, обуславливая увеличение задержки натрия и воды в организме путем прямого влияния на дистальные отделы почечных канальцев и опосредованно – повышая активность симпатической нервной системы. Считается, что дополнительным компонентом действия инсулина, приводящего к задержке натрия в организме, является способность инсулина увеличивать клубочковую фильтрацию глюкозы и одновременно усиливать активность натрий-глюкозного транспортера (импортера), который, как и другие транспортеры глюкозы, активируется при комплексировании инсулина с рецептором в соответствующих тканях-мишенях. Кроме того, инсулин регулирует реабсорбцию натрия в канальцах опосредованно, через механизмы его влияния на калий или путем снижения ответа канальцев на предсердный натрийуретический пептид.

В исследованиях, проведенных в последние годы, показано, что у больных, у которых отмечается резистентность к метаболическому действию инсулина, сохраняется чувствительность к натрий-задерживающему эффекту инсулина, что приводит к увеличению общего содержания натрия и воды в организме вследствие влияния на уровень АД. Кроме того, инсулин способствует ретенции натрия через стимуляцию Na^+/K^+ -АТФаз, которые опосредуют транспорт натрия через клеточную мембрану.

В последние годы получены дополнительные данные, свидетельствующие о том, что в основе предрасположенности к АГ и ее развитию при СД лежит нарушение натриево-литиевого противотока (Na/Li – катионно-обменный насос) и натриево-водородного антипорта (Na/H – катионный обменник), нарушение функций которых наблюдается при нефропатии и, вероятно, опосредует ее развитие. Натриево-водородный антипорт выполняет в организме важные функции по поддержанию внутриклеточного ионного равновесия путем постоянного обмена катионов (ионов внеклеточного натрия на внутриклеточный водород в соотношении 1:1) через клеточную мембрану, регулируя внутриклеточный рН. Кроме того, катионный обменник участвует в контроле объема клетки, ее дифференцировки и пролиферации. Повышение функционального состояния катионного обменника отмечается у больных СД типа 1 с нефропатией или без нее, что, по мнению L. L. Li и соавт. (1994), свидетельствует о предрасположенности к развитию эссенциальной гипертензии, а не нефропатии.

2.4. Гиперлипидемия

Артериальная гипертензия у больных СД усугубляет нарушение метаболизма углеводов и липидов. Так, гиперхолестеринемия, ожирение, гиперинсулинемия регистрируются соответственно у 85%, 75%, 50% больных. Наличие перечисленных основных нарушений увеличивает риск и ускоряет течение атеросклероза при обоих типах СД, а риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у таких больных в течение 10 лет жизни увеличивается в 14 раз. В этой связи закономерно рассмотрение взаимосвязи СД, АГ и атеросклероза.

Данные последних экспериментальных исследований указывают на большое сходство влияния АГ и длительной гиперлипидемии на интиму артерий. Гиперлипидемию при сахарном диабете следует разделять на вторичную, связанную с декомпенсацией сахарного диабета, и первичную, обусловленную первичными нарушениями липидного обмена. У больных с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 и не получавших никакого лечения концентрация холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП значительно повышена и снижен уровень ЛПВП по сравнению с этими показателями у здоровых лиц и больных ожирением без диабета. Причем содержание ЛПВП имеет отрицательную корреляцию с массой тела и уровнем триглицеридов.

Кроме того, у больных сахарным диабетом с ангиопатиями обнаружены комплексы, или агрегаты, состоящие из ЛПОНП, инсулина и антител к инсули-

ну. Это позволяет предположить, что ЛПОНП у больных СД могут служить своеобразным переносчиком в сосудистую стенку избыточного количества инсулина, антител и иммунных комплексов. ЛПОНП, подвергающиеся окислению, являются достаточно значительным фактором, вызывающим повреждение внутренней оболочки артерий. Крупные частицы ЛПОНП, секретируемые печенью, не атерогенны, но после того, как они подвергаются делипидизации и становятся более мелкими и плотными, они приобретают атерогенность.

При этом, ЛПОНП, изолированные от больных с гипертриглицеридемией, поглощаются фибробластами и макрофагами, превращаясь после этого в "пенистые" клетки. Все это указывает на возможное участие макрофагов в механизмах атеросклероза. ЛПНП накапливаются в стенке артерий, взаимодействуя с классическими рецепторами к ЛПНП. В случае химического и биологического модифицирования ЛПНП отмечается значительное накопление эфиров холестерина в макрофагах. Гликозилирование существенно изменяет биологическую реактивность ЛПНП, что приводит к уменьшению поглощения ЛПНП и их метаболизму в клетках.

Гиперхолестеринемия при сахарном диабете вне зависимости от первоначальной причины (метаболическая или экзогенно-пищевая) сопровождается повышением уровня ЛПНП, ЛПОНП и хиломикрон, которые поступают из плазмы крови в стенку артерий. Изменение физико-химических свойств ЛПНП приводит к накоплению их в эндотелии сосудов, повышенному прилипанию к моноцитам и тромбоцитам, поглощению их макрофагами и гладкомышечными клетками с образованием "пенистых" клеток. Нарушение углеводного обмена вызывает гиперлипидемию и перечисленные изменения в обмене ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, холестерина. Гипергликемия также ответственна за увеличение содержания глюкозаминов и гликозилированных липопротеидов в стенке артерий.

Таким образом, при сахарном диабете нарушение обмена липидов или дислипидемия, характеризуется гипертриглицеридемией, снижением холестерина в ЛПВП, и увеличением ЛПНП, содержащих избыточное количество триглицеридов, нарушением кинетики ЛПНП и увеличением содержания ЛПНП, гликозилированных и окисленных липопротеидов, а также "малых" липопротеидов.

Наиболее важной причиной смертности больных СД является высокая частота атеросклероза и вызываемая им ишемическая болезнь сердца, приводящая к 4-кратному повышению летальности больных СД по сравнению с общей популяцией. Атеросклероз коронарных артерий характеризуется гораздо более ранним развитием и распространением. Общеизвестные факторы риска ИБС, такие как гиперхолестеринемия, АГ, ожирение и курение, в 3

раза чаще приводят к смерти больных СД. Вместе с тем, даже при отсутствии этих факторов риска частота развития и прогрессирования атеросклероза при СД наводит на мысль о дополнительных механизмах его развития. Повышение риска развития прогрессирования атеросклероза при СД связывают с такими факторами, как гиперинсулинемия, гипергликемия, нарушение свертывающей системы крови и развитие ожирения. Наиболее пристальное внимание исследователи уделяют нарушениям липидного обмена в патогенезе атеросклероза. Исследованиями последних лет доказана причинная связь между гиперлипидемией, а точнее сказать, дислипидемией, и частотой развития сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, ИБС. Гиперлипидемия, сопровождающаяся повышением концентрации липопротеидов низкой плотности (β -липопротеидов), на сегодняшний день расценивается как основной патогенетический фактор развития атеросклероза. Вместе с тем, не менее важным звеном патогенеза является снижение липопротеидов высокой плотности (А-липопротеидов), обладающих антиатерогенными свойствами, благодаря их способности усиливать катаболизм богатых триглицеридами липопротеидов.

Роль триглицеридов в развитии ИБС на сегодняшний день представляется несколько противоречивой. За исключением случаев первичной гиперлипидемии III класса, характеризующейся гипертриглицеридемией и сочетающейся с высоким риском атеросклероза, гипертриглицеридемия считается не самостоятельным, а скорее вторичным нарушением липидного обмена, сопровождающим риск сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем, по результатам Парижского исследования, среди больных СД по сравнению с общей популяцией вторичная гипертриглицеридемия играет более важную роль в развитии атеросклероза, нежели уровень холестерина.

В случае СД нарушения липидного обмена зависят от некоторых факторов, и, в первую очередь, от степени гипергликемии, выраженности инсулинрезистентности, ожирения, альбуминурии, а также факторов питания.

2.5. Инсулинрезистентность и сердечно-сосудистые осложнения у больных с артериальной гипертензией

В последние годы инсулинрезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия была признана центральным звеном механизмов, ведущих к развитию синдрома «X» (метаболического синдрома), составными

частями которого являются нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2, АГ, дислипидемия и атеросклероз. Хотя гиперинсулинемия является хорошо известным независимым фактором риска для развития заболеваний коронарных артерий сердца и атеросклероза, было показано, что гиперинсулинемия способствует не только развитию атеросклероза, но и гипертензии. Гиперинсулинемия может вызывать гипертензию за счет изменения соотношения цитоплазматического кальция и кальция в гладкомышечных клетках сосудов, что усиливает их сократительную активность; за счет сосудистой перестройки, а также вследствие развития атеросклеротических поражений. Было показано, что инсулинрезистентность, возникающая в результате различных рецепторных нарушений как на уровне печени, так и периферических тканей (у пациентов с инсулинопотребной формой СД типа 2 может иметь место сочетанный дефект в секреции эндогенного инсулина), поддерживается АГ, которая в то же время создает основу для нарушений углеводного метаболизма ввиду раннего нарушения чувствительности мышечной ткани к действию инсулина (схема 2).

Изучению непосредственного влияния уровня концентрации глюкозы в крови на формирование АД был посвящен ряд работ, которые позволили сделать выводы о зависимости уровня АД у больных СД типа 2 от длительности АГ и степени компенсации СД, оцененной по гликозилированному гемоглобину. Эту зависимость выражают в следующем уравнении:

$$\text{АД систолическое} = 0,83 X1 + 0,68 X2 - 2,57 X3 + 100,8 \quad (r=0,6),$$

где X1 – диастолическое артериальное давление, X2 – длительность артериальной гипертензии, X3 – Hb A1c.

Эта формула показывает, что чем дольше пациент страдает АГ, чем выше имеет уровень диастолического АД и чем хуже при этом компенсация СД, тем, соответственно, выше систолическое артериальное давление.

Вес больного, характер и степень ожирения, возраст и пол несомненно имеют значение для прогноза течения этих состояний, но четкой математической зависимости для этих факторов не установлено.

Было показано, что наибольшее влияние на формирование гипертензии у больных СД оказывает состояние углеводного обмена (уровень гликемии и другие факторы). Инсулинрезистентность и гиперинсулинемия при СД типа 2 ведут к нарушениям липидного обмена. Характер дислипидемии и гипертриглицеридемии определяются, как было показано, типом сахарного диабета. При диабете типа 2 дефицит инсулина обуславливает снижение активности липопротеиновой липазы, что ведет к гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, снижению α -холестерина, нарушению липопротеидного спектра крови (повышению содержания атерогенных пре- β -липопротеидов

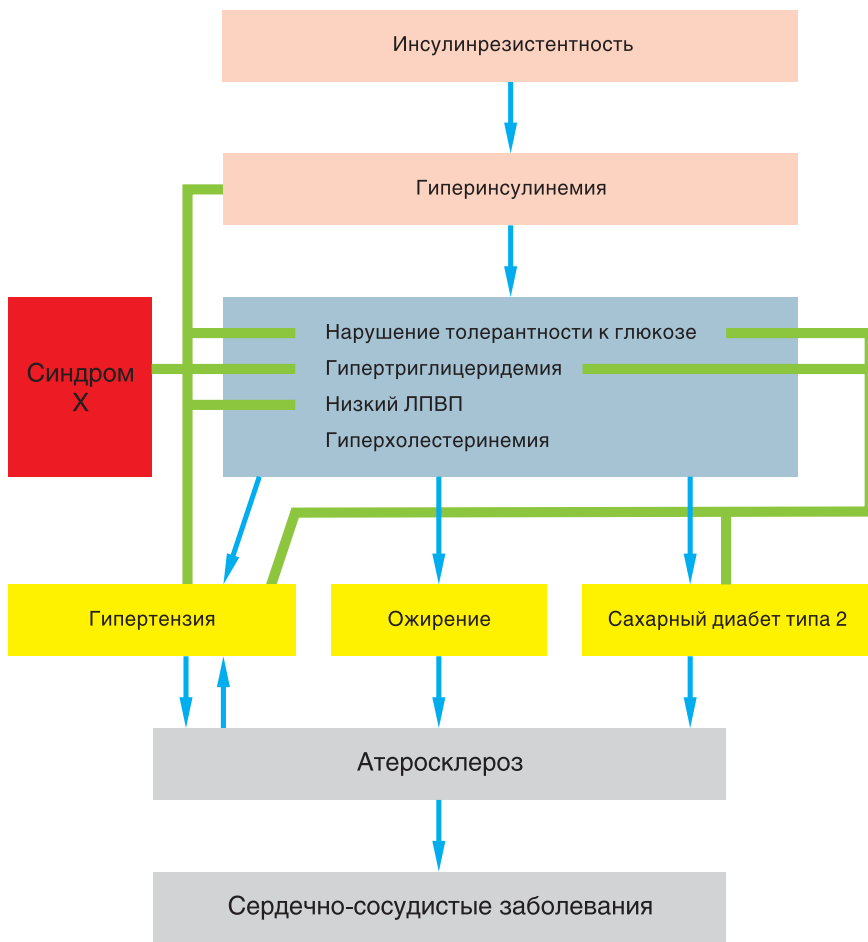


Схема 2. Патогенетическая связь синдрома «X» и сердечно-сосудистых заболеваний

и снижению α -липопротеидов). При этом наблюдается прямая корреляционная зависимость между уровнем систолического АД и общего холестерина крови, а также уровнями иммунореактивного инсулина, пре- β -липопротеидов и триглицеридов. Вышеперечисленные нарушения вносят весомый вклад в риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД и прежде всего при СД типа 2.

2.6. Нарушения микроциркуляции при сахарном диабете и артериальной гипертензии

Повреждение сосудов проявляется в виде нарушений эндотелиального ре-лаксирующего фактора и усиления прилипания лейкоцитов к поверхности эпителия. Большое значение в нарушении микроциркуляции имеют и реологические изменения, связанные с повышенной адгезивностью тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов и их агрегация существенно увеличены как у больных СД, так и у пациентов с АГ. При этом механизмы, ответственные за агрегацию тромбоцитов, при обоих состояниях в значительной степени взаимосвязаны. В настоящий момент считается, что ведущую роль здесь играет метаболизм двухвалентных катионов. На ранних стадиях активации тромбоцитов основная роль отводится внутриклеточным ионам кальция и магния. Агрегация тромбоцитов связана с необходимым для инициации этого процесса ростом содержания внутриклеточного кальция. Увеличение содержания внутриклеточного магния *in vitro* оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов. При СД и АГ увеличивается содержание кальция и снижается концентрация магния в тромбоцитах, что показано в ряде исследований. Это является определяющим в увеличении агрегации тромбоцитов при этих состояниях.

Тромбоцитарные аномалии у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией заключаются в том, что адгезивность и агрегация тромбоцитов увеличиваются, уменьшается время их жизни, увеличивается продукция тромбоцитами тромбосана и других сосудосуживающих простаноидов с одновременным снижением выработки ими простациклина и других сосудорасширяющих простаноидов, а также увеличивается склонность к формированию тромбов *in vitro*. При этом наблюдается также нарушение гомеостаза двухвалентных катионов в тромбоцитах (как было указано выше), и происходит увеличение неферментного гликолиза тромбоцитарных белков, включая гликопротеины.

Гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гипер-активацией тромбоцитов у больных СД ведут к АГ, гликемическим и липиде-мическим нарушениям с проявлениями повреждений сосудов. В ряде исследо-ваний показано, что у больных СД, особенно в сочетании с повреждениями эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистыми нарушениями и при не-адекватной гипогликемической терапии, наблюдается рост активности неко-торых компонентов свертывающей системы, включая вырабатываемый эндо-телием фактор Виллебранда. Высокая концентрация компонентов VIII фак-

тора ведет к гипергликемии, увеличению скорости образования тромбина и к росту окклюзирующих поражений сосудов у больных СД.

Увеличение связывания фибриногена и агрегация тромбоцитов у больных СД в ответ на воздействие аденозиндифосфата или коллагена опосредуются через увеличение образования простагландина H₂, тромбоксана A₂, или их обоих. Рядом исследований *in vitro*, было отмечено, что увеличение продукции тромбоксана может быть связано с высокими концентрациями в крови глюкозы и липидов, а не с увеличением взаимодействия тромбоцитов и стенки сосуда. Однако эти наблюдения требуют подтверждения дальнейшими работами *in vivo*.

Оценка состояния системы гемостаза у больных СД необходима для проведения консервативного лечения в целях профилактики прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий.

Лабораторная диагностика тромбофилических состояний основана на биохимических исследованиях системы гемостаза, которые включают в себя коагулометрические, фотометрические и иммуноферментные методы.

Наибольшее распространение получили коагулометрические методы, основанные на определении времени свертывания опытной пробы после инкубации со специфическим реактивом, что позволяет оценить активность звеньев гемостатического каскада. К определяемым этим методом показателям относятся протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), активированное время рекальцификации (АВР), содержание фибриногена.

Кроме того, в качестве специфических маркеров тромбинемии используют иммуноферментные методы определения комплекса тромбин-антитромбин и фрагмента протромбина 1+2. С помощью специфических хромогенных субстратов, т.е. фотометрическими методами, оценивают активность фибринолиза, включая определение плазминогена, ингибиторов плазмина, активатора плазминогена.

В настоящее время получают распространение исследования, основанные на выявлении молекулярных маркеров тех мутаций, которые лежат в основе тромбофилической или геморрагической направленности патологии гемостаза. Эти исследования особенно важны с той точки зрения, что с их помощью можно осуществлять диагностику тромбофилий, причина которых выявляется скрининговыми методиками, например, при аномалиях факторов VII, VIII или протромбина. Однако молекулярные методики достаточно дороги и не везде распространены, в частности, из-за продолжительности проведения анализа, поэтому наиболее широко применяются наряду с традиционными коагулометрическими также фотометрические и иммуноферментные методики.

У пациентов с СД и АГ нарушения гемодинамики в сосудах почек и сосудах системного кровообращения во многом сходны. Нарушения ауторегуляции периферического капиллярного кровотока соответствуют микроциркуляторному поражению клубочкового аппарата. Транскапиллярный выход альбумина (ТВА) опосредованно отражает переход альбумина из плазмы крови в почки и другие ткани и рассматривается в качестве маркера повреждения сосудов микроциркуляторного русла. На уровень ТВА оказывают влияния различные факторы. Так, существенные колебания гликемии в короткое время способствуют увеличению сосудистой проницаемости у больных СД. Стойкое повышение АД вызывает повышение ТВА, причем между этими показателями отмечается прямая корреляционная зависимость. Здесь необходимо отметить следующий момент: в случаях выраженной АГ повышение уровня ТВА в большей степени отражает гемодинамические нарушения в микроциркуляторном русле, чем повреждение фильтрационной способности почек.

На настоящий момент теория генерализованной гиперперфузии рассматривается в качестве основы патогенеза осложнений сахарного диабета в виде микроангиопатии сетчатки, почечных клубочков и периферического сосудистого русла. Отдаленные последствия выраженной гипергликемии включают увеличение объема внеклеточной жидкости, ведущее к снижению содержания ренина и увеличению содержания натрийуретического пептида в плазме крови, которые в совокупности с измененным уровнем других вазоактивных гормонов ведут к генерализации наблюдаемой вазодилатации. Генерализованная вазодилатация вызывает утолщение базальной мембраны во всех капиллярах и подъем капиллярного давления в почках и сетчатке глаз.

Наличие высокого уровня гликемии при СД оказывает многогранное повреждающее действие на состояние сосудистой стенки и сосудистого тонуса и тем самым играет огромную роль в развитии АГ. С одной стороны, гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу С, что может вызывать увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента, которые оказывают непосредственное или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность. Более того, гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что может привести к увеличению толщины основной мембраны. Гипергликемия увеличивает синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина с увеличением активности ферментов, вовлеченных в синтез коллагена. В высоких концентрациях глюкоза оказывает непосредственное (независимое от осмолярности) токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов. Это токсическое действие может вести к уменьшению эндотелинзависимого расслабления сосудов, увеличению вазо-

констрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов. Гипергликемия также увеличивает образование продуктов гликозилирования, которые накапливаются в сосудистой стенке. Неферментная гликозилирование белков проходит три стадии, которые *in vivo* зависят от степени и продолжительности гипергликемии, времени полураспада белка и проницаемости тканей по отношению к свободной глюкозе. Через целый ряд механизмов белки неферментной гликозилирования способны воздействовать на основные процессы атерогенеза и сосудистого ремоделирования. Показана взаимосвязь между накоплением конечных белковых продуктов гликозилирования и сосудистыми заболеваниями. Таким образом, длительно существующая гипергликемия приводит к увеличению выработки внеклеточного матрикса и пролиферации гладкомышечных клеток с гипертрофией и ремоделированием сосудов. Гипергликемия связана со снижением эластичности соединительной ткани стенок артериол и увеличением пульсового давления. Кроме того, гипергликемия приводит к увеличению фильтрации глюкозы, что стимулирует работу переносчика натрия – глюкозы в проксимальных канальцах.

2.7. Роль симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете

Гипертензия может развиваться в результате дефицита сосудорасширяющих факторов, а не избытка вазоконстрикторов (таких, как ангиотензин и норадреналин). В связи с этим важно изучение калликреиновой системы, продуцирующей мощный вазодилататор брадикинин. Установлено, что экстракты мозгового вещества почек содержат сосудорасширяющие вещества, в том числе нейтральный липид и простагландин. Их отсутствие, обусловленное поражением почечной паренхимы или двусторонней нефрэктомией, способствует повышению АД. Вопрос о состоянии калликреин-кининовой системы у больных СД типа 2 и АГ в настоящее время не является полностью изученным. Наличие повышенной функциональной активности этой системы демонстрируется высоким уровнем калликреина у пациентов с СД и АГ, превышающим более чем в 7 раз контрольные показатели, и снижением при этом концентрации прекалликреина. Это свидетельствует о значимости активации этой системы в регуляции АД и, возможно, в патогенезе АГ при СД.

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) считается в настоящее время одним из ключевых элементов ренин-ангиотензиновой системы, играю-

щей важную роль в этиопатогенезе АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что ангиотензин I под действием дипептидилкарбоксипептидазы, или АПФ, превращается в активный октапептид – ангиотензин II. Связываясь со специфическими рецепторами на клеточных мембранах, ангиотензин II опосредует основные сердечно-сосудистые эффекты, вызывая увеличение сердечного выброса, вазоконстрикцию коронарных артерий, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток, способствует высвобождению катехоламинов. В последние годы было показано, что основные компоненты этой системы (ренин, ангиотензиноген, АПФ) могут синтезироваться в сердце, головном мозге и других органах и тканях. Можно отметить следующие варианты локализации АПФ в тканях: 1) в эндотелии кровеносных сосудов легких, мозга, васкулярного периферического ложа, где локальное образование пептидов (АПГ и брадикинина) способствует поддержанию тонуса резистивных сосудов; 2) в сердечной ткани, где АПФ как фактор локальной ренин-ангиотензиновой системы оказывается причастным к регуляции сократительной функции миокарда, росту кардиомиоцитов и развитию сердечной гипертрофии; 3) в сыворотке крови, где активность АПФ относительно невелика, и поддерживается выделением из тканей (в первую очередь из легких) и служит генерализованному образованию АПГ. АПФ обнаруживается также в мононуклеарных клетках, Т-лимфоцитах и фибробластах; 4) в эпителиальных клетках, таких как цилиарная кайма почек, плаценты, кишечника и др., вовлеченных в адсорбционные и транспортные процессы; 5) разнообразна локализация АПФ в тканях мозга: в эндотелии сосудов мозга, телах и аксонах нервных клеток; 6) наиболее высокая активность АПФ обнаружена в семенной жидкости и репродуктивных органах. В микрососудах АПФ расположен на мембранах клеток. Циркулирующие молекулы АПФ попадают в кровь, отделяясь от тканевых гликопротеидов.

Кроме того, ангиотензин-превращающий фермент осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин же является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации. Таким образом, АПФ является одним из ключевых звеньев поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, а, следовательно, регуляции сосудистого тонуса.

Локальный синтез ангиотензина II возрастает в условиях перегрузки миокарда и в результате длительного растяжения стенки артерий вследствие гипертензии. Локально образующийся ангиотензин II действует аутокринно как коронарный констриктор. Активность сосудистого АПФ снижает местную способность сосудистой стенки продуцировать эндотелиальный фактор релаксации (NO) посредством разрушения брадикинина.

2.8. Генетические факторы в развитии артериальной гипертензии при сахарном диабете

В последние годы достигнут заметный прогресс в изучении генетических факторов АГ и ИБС. Широко обсуждается роль генетического полиморфизма в развитии артериальной гипертензии. Действительно, роль генетического полиморфизма в развитии артериальной гипертензии является высоковероятной. Связь сахарного диабета и артериальной гипертензии обусловлена взаимодействием общих наследственных и приобретенных факторов, наличие которых легко прослеживается в семьях больных сахарным диабетом. Популяционные исследования показывают, что у больных сахарным диабетом обоих типов повышение артериального давления чаще наблюдается при наличии семейной предрасположенности к артериальной гипертензии.

Так, была показана генетическая предрасположенность к развитию артериальной гипертензии, оцененной по скорости Na/Li противотранспорта в эритроцитах и наличию наследственной отягощенности по АГ; наличием генетического дефекта трансмембранного транспорта катионов; с полиморфизмом генов, регулирующих синтез ангиотензин-превращающего фермента. Было обнаружено, что полиморфизм гена АПФ типа "вставки/делеции" ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с гипертрофией левого желудочка, стенокардией и инфарктом миокарда у лиц, не относящихся к обычным группам риска по индексу массы тела (ИМТ), уровню триглицеридов и общего холестерина. Показано, что генотип Д/Д ассоциирован с повышенным уровнем АПФ в крови и предрасположенностью к инфаркту миокарда, тогда как генотип I/I, напротив, является защитным, хотя эта точка зрения разделяется не всеми исследователями. Определенный интерес представляют результаты исследований, продемонстрировавших, что индекс массы левого желудочка при нормальных цифрах АД был выше у пациентов с генотипом по гену DD. Эта же взаимосвязь сохранялась и у гипертензивных пациентов, а, следовательно, атеросклероз и гипертрофия левого желудочка ассоциированы с АГ и инфарктом миокарда.

Обнаружена также взаимосвязь полиморфизма гена фермента параоксоназы с атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов у больных СД типа 2 (параоксоназа в составе липопротеинов высокой плотности инактивирует липидные перекиси в липопротеинах низкой плотности, являясь естественным антиатерогенным фактором).

Таблица 5. Некоторые гены, кодирующие белки, участвующие в формировании артериальной гипертензии при сахарном диабете

Гены	Белок
Компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) Ангиотензиноген (АТГ), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и сосудистый рецептор 1-го типа ангиотензина II (AT1R)	Ангиотензиноген Ангиотензин-превращающий фермент
Эндотелиальных факторов Ген оксида азота NO	Оксид азота
Белков, ответственных за не-АПФ-зависимый путь образования ангиотензиногена Ген химазы	Химаза

Генетическая детерминация артериальной гипертензии при сахарном диабете сложна и многофакторна, однако, учитывая ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии дисфункции ренин-альдостероновой системы и эндотелия, наибольший интерес для изучения представляют собой гены, ответственные за синтез белков-компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (таб. 5). К основным компонентам РАС относятся ангиотензиноген (АТГ), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и сосудистый рецептор 1-го типа ангиотензина II (AT1R). Внутри их генов найдены многочисленные полиморфные маркеры, многие из которых использованы в генетическом анализе наследственных заболеваний. В результате множества проведенных исследований продемонстрирована ассоциация с развитием артериальной гипертензии при сахарном диабете типа 2 гена ангиотензиногена, расположенного на хромосоме 1g 42-g 43. Имеется 15 его полиморфных состояний, из них наиболее активно исследованы два с мутациями во втором экзоне. Это нуклеотидные замены, приводящие, в свою очередь, к заменам треонина на метионин в 235-м (M235T) и 174-м (T174M) положениях аминокислотной последовательности. Семейный анализ и популяционные исследования показали сцепление молекулярных вариантов АТГ, несущих треонин-235 и метионин-174, с артериальной гипертонией у представителей различных рас. В московской популяции выявлена связь между полиморфизмом T174M AGT и развитием артериальной гипертензии, инфаркта миокар-

да и гипертрофической кардиомиопатии. При этом аллель М и генотип ММ усиливали риск развития сердечно-сосудистой патологии, а аллель Т и генотип ТТ, наоборот, проявляли защитное действие.

К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с гипертонией, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и другими сосудистыми осложнениями сахарного диабета, а также гипертрофической кардиомиопатией. Так, например, при обследовании достаточно большой популяции (3145 человек) в рамках Фримингамского исследования было выявлено, что наличие D-аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь D-аллеля с уровнем диастолического давления. Для женщин таких закономерностей не обнаружено. Имеются данные о том, что у гипертоников с D-аллелем гена АПФ фактором риска ИБС является более высокий уровень АД и большее пульсовое давление, чем у пациентов с протективным I аллелем. Есть данные об ассоциации полиморфизма гена АПФ с гипертонией и в китайской популяции (X. Ren, 1998). Имеется ряд работ, в которых устанавливается связь D-аллеля гена АПФ с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка. Так, в работах Н. Schunkert (1994), N. Iwai (1994), F. Perticone (1997) показано, что пациенты, страдающие артериальной гипертензией, гомозиготные по D-аллелю гена АПФ, имеют большую массу миокарда левого желудочка, чем пациенты с генотипом I/I.

В ряде работ авторы пытаются установить связь эффективности терапии ингибиторами АПФ с генотипом гена АПФ. Так, в работе М. Sasaki (1996) показана регрессия гипертрофии левого желудочка при лечении ингибитором АПФ (эналаприлом). Изучение изменений активности этого фермента у больных с различными формами сердечно-сосудистой патологии позволит исследовать пути образования АП в процессе возникновения и развития заболеваний.

Интересными представляются данные об ассоциации полиморфизма гена АПФ с дисфункцией эндотелия, а также процессами ремоделирования сосудистой стенки и атерогенеза.

Увеличение активности местного (локального) эндотелиального АПФ ассоциируется с нарушенной эндотелийзависимой вазодилатацией на ацетилхолин у крыс с наследственной гипертонией. Это позволяет предположить, что местная гиперактивность РАС может приводить к дисфункции эндотелия. На этом основаны попытки связать дисфункцию эндотелия с генотипом по АПФ (АСЕ). В исследовании Н. Вuikema (1994) изучалась эндотелийзависимая вазодилатация внутренней грудной артерии человека, полученной при операции АКШ у 34 пациентов. Было показано, что больные с D/D генотипом имели более высокий базальный уровень NO и меньшую емкость вы-

деления стимулированного NO, чем больные, имеющие генотип I/I. Для больных с D/D генотипом свойствен и более высокий уровень местной конверсии ангиотензина I в ангиотензин II.

Дисфункция эндотелия может проявляться не только расстройством сосудодвигательной его функции, но и нарушениями в системе гемостаза. Маркерами нарушения функции эндотелия можно считать повышение уровня фактора Виллебранда и тромбомодулина. При изучении уровня этих маркеров у больных артериальной гипертензией выяснилось, что больные с D/D генотипом имеют достоверно более высокий их уровень по сравнению с больными с генотипом I/I. Для нормотензивных пациентов такие закономерности обнаружены не были.

Исследования последних лет существенно изменили представления о механизмах образования ангиотензина II. В частности, доказано существование других ферментов, отличных от АПФ, которые катализируют расщепление AI до АII, а именно: катепсина G, тонина, имостатин-чувствительного АII-высвобождающего фермента, химазы. Имеются сведения, что химаза человека является самым существенным и специфическим АII-образующим ферментом (на ее долю приходится около 80% АII-образующей активности в левом желудочке, в то

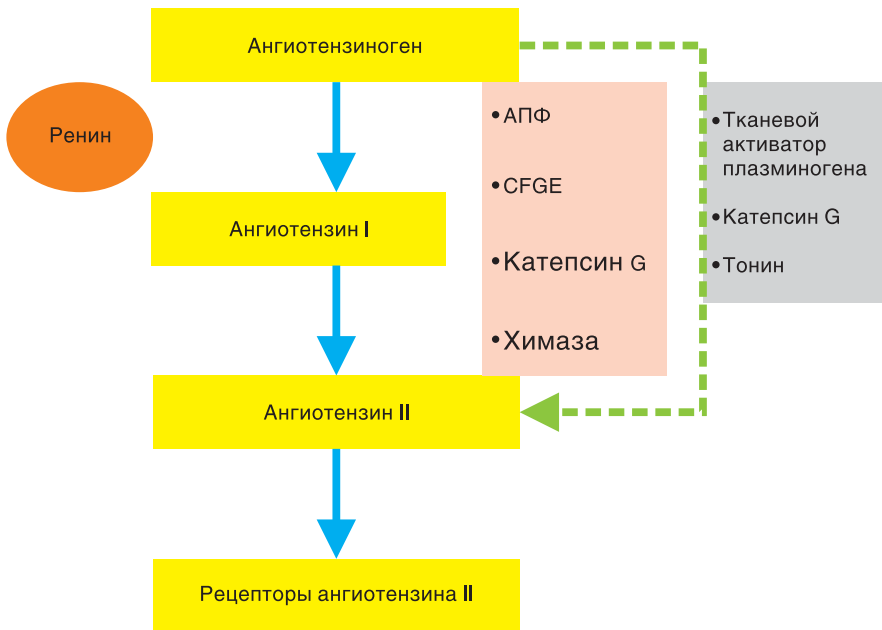


Схема 3. Альтернативные пути генерации ангиотензина II

время, как на долю АПФ – лишь 10%). Более того, известно, что АП может также прямо образовываться из ангиотензиногена в реакции, катализируемой токином, катепсином G или тканевым активатором плазминогена.

АПФ располагается преимущественно в эндотелии, тогда как АПФ-независимое образование ангиотензина II происходит, главным образом, в адвентиции. Не-АПФ-зависимое образование ангиотензина II в тканях осуществляется под действием сериновых протеаз. В сердце человека, например, основной протеазой, которая катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, является химаза (схема 3).

В поисках АП-образующего АПФ-ингибиторустойчивого фермента в ткани сердца человека была идентифицирована сериновая протеиназа – химаза, как основной АП-образующий фермент.

Химаза является специфическим протеолитическим ферментом тучных клеток и относится к нейтральным протеиназам.

Химаза человека синтезируется как зимоген и превращается в активную форму расчленением остаточного сигнального пептида и дипептидного сегмента, высвобождается вследствие активации тучных клеток и хранится в секреторных гранулах в активной форме.

Показано, что основными факторами регуляции активности химазы в пределах гранул и ее высвобождения из них являются рН и воздействие гепарина. Выделяется химаза из тучных клеток вместе с протеогликанами.

Протеогликаны тучных клеток модулируют секреторную, протеогликозную и пептидазную активность химазы. Предполагают, что величина этой модуляции *in vivo* зависит от природы протеогликанов, с которыми химаза высвобождается из тучных клеток. Протеогликаны, содержащие гепарин, снижают химаза-индуцируемый секреторный ответ, гликозаминогликаны, содержащие хондроитинсульфат, имеют меньший эффект.

Показано также, что химаза синтезируется и хранится в эндотелиальных клетках мезенхимы и после их секреции локализована в интерстиции миокарда, а ее экспрессия выше в желудочках, чем в предсердиях. Отличается она от АП клеточным и региональным распределением, последний локализован, в основном, в эндотелиальных клетках и фибробластах, а уровень его экспрессии более высокий в предсердиях, чем в желудочках.

Химотрипсиноподобные протеиназы в плазме крови человека в норме отсутствуют и могут поступать в нее из гранулоцитов или поврежденных тканей, например, при наследственной гиперхолестеринемии, неспецифическим аортоартериите.

Стресс индуцирует изменения, связанные с увеличением содержания нейрорепептидов, снижением активности нейропептид-регулирующих ферментов и, в особенности, химазы тучных клеток.

Инактивирование химазы может происходить под действием ингибиторов (α -1-ингибитора протеиназы и α -1-антихимотрипсина), локализованных в тучных клетках.

Способы выявления химазы основываются на добавлении специфических активаторов тучных клеток, например анти-IgE, g-глобулина, и при ингибировании химостатином.

Химаза человека участвует также и во внеклеточном образовании АП, что приводит к увеличению внутрисердечного образования АП, особенно в гипертрофированном сердце и влечет за собой сужение коронарных сосудов, ослабление диастолической релаксации, а также увеличение количества миоцитов и фиброзной соединительной ткани. Присутствием в тучных клетках сердца химотрипсинподобной протеиназы – химазы обусловлен так называемый альтернативный путь образования АП. На сегодняшний день биохимическими исследованиями доказано химазозависимое образование АП, но участие данного фермента в физиологической и патологической регуляции АД и деятельности сердца остается не окончательно выясненным. Показано, в частности, что у пациентов со значительными поражениями миокарда, АПФ сердца, а не химаза, вносит более существенный вклад в активацию РАС.

Элементы, необходимые для образования АП химазным путем, локализованы в тканях сердца, сосудов, легких, почек, надпочечников, головного мозга. Гетерогенность и широкое распространение химазы в тканях человека указывает на ее существенную роль в регуляции физиологических функций в различных тканях.

К настоящему времени выделена не только химаза в химически чистом виде, но и ее ДНК и мРНК. Для идентификации химазы используется полиморфный маркер A(-1903)G гена химазы сердца (СМА1). Полиморфизм A(-1903)G обусловлен нуклеотидной заменой А на G в положении -1903 5'-нетранслируемой области гена СМА1.

Иммуноцитохимическим путем с использованием антител к химазе установлено ее наличие в эндотелии и интерстициальных клетках миокарда, гранулах тучных клеток и некоторых мезинхимальных клетках.

Наличие различных путей образования ангиотензина II может иметь значение при длительной терапии ингибиторами АПФ в связи с тем, что длительное применение последних не только уменьшает количество циркулирующего ангиотензина II, но и в 2-3 раза увеличивает концентрацию ангиотензина I, что может активировать химазозависимый путь образования ангиотензина II.

В работах, посвященных гену рецептора ангиотензина II 1 типа, описано 4 основных вида рецепторов ангиотензина II. Наиболее интересными являются рецепторы ангиотензина I типа, расположенные на эндотелии сосудов и опосредующие все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина.

Ангиотензин II является одним из самых мощных вазоконстрикторов, что определяет его роль в патогенезе артериальной гипертонии. Через рецептор АТ II 1 типа опосредуется индукция роста клеток. Влияние ангиотензина II на этот подтип рецепторов опосредует увеличение экспрессии таких факторов пролиферации как тромбоцит-зависимый фактор роста (platelet-derived growth factor) и основной фактор роста фибробластов, а также антипролиферативного фактора – трансформирующего фактора роста b1. Последние исследования показали, что ангиотензин II вызывает также индукцию эндотелина 1 и инсулиноподобного фактора роста. Таким образом, изменения экспрессии или структуры рецептора АТ II 1 типа за счет полиморфизма его гена могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса или пролиферации элементов сосудистой стенки, поэтому ген рецептора ангиотензина II 1 типа рассматривается как один из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы.

При изучении уровня мРНК показано, что уровень экспрессии гена рецептора АТ2Р1 снижает введение экзогенных нитратов, а кроме того, показано, что уровень экспрессии гена снижается при применении эстрогенов. Увеличение экспрессии гена АТ2Р1 наблюдается при гиперинсулинемии, при избыточной солевой нагрузке (G. Nickenig, 1998).

Описано более 10 видов полиморфизма региона промотера гена АТ2Р1. Наиболее часто изучается полиморфизм мутации А1166С. Впервые он был описан и проанализирован в работе Bonnardeaux и соавт., где частоты аллелей А1166С полиморфизма были изучены в белой европейской популяции у больных с артериальной гипертонией, здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертонией и в группе контроля. Полиморфный маркер А1166С, основанный на вариабельности оснований А (аденина) и С (цитидина) в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена расположен в 3' - нетранслируемой области гена АТ1Р, находящегося на хромосоме 3g 21- g25. В работе Bonnardeaux и соавт. была показана достоверно большая частота С аллеля в 1 и 2 группах. Показано, что у больных с артериальной гипертензией наблюдается существенное увеличение содержания аллеля, несущего в положении 1166 цитидин.

Кроме генов, кодирующих основные белки-компоненты ренин-ангиотензиновой системы, не меньший интерес представляют собой гены, кодирующие структуру веществ, оказывающих влияние на расширение просвета кровеносных сосудов. Таким веществом является, в частности, оксид азота (NO) – эндотелиальный фактор релаксации, который играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (вазодилатация) и тромбогенеза. Снижение содержания NO ведет к нарушению нормальной деятельности сосудов и вазомоторики, усилению процессов тромбообразования и атерогенеза. NO вы-

рабатывается из L-аргинина при участии фермента NO-синтазы. Известны три формы данного фермента, кодируемые разными генами. Эндотелиальная NO-синтаза является продуктом гена NOS3, расположенного на хромосоме 7q 35-36. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является именно ген NOS3.

В интроне 4 данного гена расположен минисателлит eсNOS4a/4b, насчитывающий два аллеля, которые состоят из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) tandemных повторов размером 27 п. н. В популяции аллель с пятью повторами встречается значительно чаще, чем с четырьмя. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, повышен уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, что свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO.

При выделении группы больных с артериальной гипертонией и гипертрофией левого желудочка частота встречаемости аллеля а была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (Nakayama).

Наличие противоречивых данных при изучении генетической детерминации артериальной гипертензии при сахарном диабете можно объяснить различиями в критериях отбора и формирования групп сравнения, в разной степени учитывающих влияние негенетических факторов, национальными особенностями, но в основном многофакторным сложным механизмом развития артериальной гипертензии. По всей видимости, в разных популяциях вклад тех или иных компонентов ренин-ангиотензиновой системы в предрасположенность к развитию артериальной гипертензии и ее осложнений при сахарном диабете различен.

Таким образом, проведенные исследования не исключают роль полиморфизма отдельных генов (главным образом, генов, кодирующих основные элементы ангиотензинового каскада) в развитии артериальной гипертензии. Однако наиболее вероятной представляется именно полигенная природа этих состояний. Достоверной значимости генного полиморфизма (генов ренина, ангиотензиногена, АПФ, рецептора ангиотензина I, аддуцина, синтетазы, оксида азота) в формировании артериальной гипертензии в настоящее время не установлено. В то же время выявление взаимосвязи генного полиморфизма с проявлениями артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом могло бы способствовать решению задачи формирования групп риска и осуществлению среди указанных групп превентивных мероприятий, а также лучшему пониманию патогенеза этих двух состояний, и следовательно, возможному улучшению медикаментозного лечения.

3. КЛИНИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Прогноз больного сахарным диабетом и артериальной гипертензией определяется не только степенью выраженности АД, но и наличием факторов риска (таб. 6).

Клиническая картина АГ обусловлена этиологическими факторами и имеет те же клинические проявления, что и в общей популяции. Нередко больные с АГ, особенно при "мягкой" ее форме не предъявляют жалоб, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Иногда головные боли являются единственной жалобой больного. Также пациентов может беспокоить утомляемость, снижение работоспособности, стенокардитические боли в области сердца, ощущение "перебоев" в работе сердца.

Таблица 6. Степень риска у пациентов с артериальной гипертензией

		Степень АГ 1 (мягкая)	Степень АГ 2 (умеренная)	Степень АГ 3 (тяжелая)
		Артериальное давление (мм рт. ст.)		
Степени риска	Факторы риска	САД* 140-159 или ДАД* 90-99	САД 160-179 или ДАД 100-109	САД \geq 180 или ДАД \geq 110
I степень	Нет фактора риска	Н	С	В
II степень	1-2 фактора риска	С	С	ОВ
III степень	\geq 3 фактора риска	В	В	ОВ
IV степень	Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	ОВ	ОВ	ОВ

* САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, Н – низкая, С – средняя, В – высокая, ОВ – очень высокая степень риска

Производя осмотр пациента, страдающего сахарным диабетом и артериальной гипертензией, врач ставит перед собой следующие вопросы: возможна ли терапевтическая коррекция АГ? имеется ли поражение органов-мишеней (головного мозга, глаз, сердца, почек, периферических сосудов)? присутствуют ли другие факторы риска (курение, наследственность)? каков уровень контроля диабета и гипертензии на текущий момент? не требуется ли хирургическая коррекция АГ?

Необходимо помнить, что некоторые медикаментозные препараты, принимаемые больным, способны повышать АД и ухудшать течение АГ.

Препараты, повышающие АД:

- симпатомиметики;
- стероиды;
- антидепрессанты;
- кофеин;
- оральные контрацептивы;
- аноректики;
- слабительные;
- Лакрица (жевательный табак);
- эритропоэтин;
- кокаин и другие наркотики.

Диагноз артериальной гипертензии основывается на среднем значении артериального давления, минимум из 2-х измерений, полученных во время первичных и повторных осмотров больного. Артериальное давление необходимо измерять на обеих руках и, при необходимости, ногах, правильно располагать руку и манжетку, производить измерение в вертикальном положении и лежа.

При физикальном обследовании выявляется расширение границ относительной и абсолютной сердечной тупости влево, усиление верхушечного толчка, обусловленного гипертрофией левого желудочка, акцент II тона над аортой, который зависит от величины АД и степени выраженности атеросклеротических изменений аорты.

Клинические проявления нередко обусловлены наличием ИБС, атеросклероза коронарных или мозговых сосудов. На ЭКГ обычно выявляются признаки гипертрофии левого желудочка: отклонение электрической оси сердца влево, увеличение амплитуды комплекса в отведениях V5-V6, появление характерной депрессии сегмента ST и деформации зубца T. При офтальмоскопическом исследовании картина глазного дна обычно зависит от этиологических причин артериальной гипертензии или осложнений СД (ренальная ретинопатия, диабетическая ретинопатия). При АГ отмечается феномен перекреста Са-

люса-Гунна (уплотненные артерии сдавливают вены), развивается склероз артериол, отмечается неравномерность их калибра, отек сетчатки и др.

Симптоматика ИБС у больных с СД и АГ мало отличается от типичного болевого приступа, но гораздо чаще, по данным различных авторов в 20%-30% случаев, стенокардия и инфаркт миокарда протекают без боли и типичной иррадиации. По данным Джослинского Центра, среди больных СД в возрасте от 35 до 50 лет инфаркт миокарда и внезапная смерть составляют 35% причин смерти.

При "немой" ишемии миокарда имеет место снижение коронарного резерва при отсутствии признаков увеличения массы левого желудочка, что было показано в клинике с помощью внутрикоронарной доплерографии. Особенности ИБС и инфаркта миокарда у больных СД прежде всего связаны с автономной диабетической нейропатией, которая вызывает серьезные нарушения функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики, т.е. снижение ударного и минутного объема крови, сердечного индекса, мощности левого желудочка, повышение частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления. Постоянная тахикардия, отсутствие разницы сердечных сокращений в дневное и ночное время суток указывают на нарушение парасимпатической иннервации.

У больных СД нередко имеет место сочетание ИБС, кардиальной нейропатии (автономной нейропатии), кардиомиопатии. Это сочетание значительно изменяет клинику, рано приводит к сердечно-сосудистой недостаточности, усложняет диагностику. Развитие автономной диабетической нейропатии влечет за собой нарушение адаптивных возможностей организма, снижение толерантности к физической нагрузке.

В последние годы выделяют понятие "болезни мелких сосудов", как причины снижения коронарного резерва и появления ишемии миокарда, что нередко наблюдается при комбинации гипертензии, тучности, гиперлипидемии, инсулинрезистентности. Эта группа больных имеет повышенный риск возникновения ИБС и/или инфаркта миокарда.

Большое внимание в последнее время уделяется систолической ("артериолосклеротической") артериальной гипертензии (САГ). САГ – это, по определению экспертов ВОЗ, общий термин, используемый для характеристики всех больных с высоким систолическим АД, равным или превышающим 140 мм рт. ст. и диастолическим АД меньше 90 мм рт. ст. Было показано, что систолическая гипертензия является независимым фактором риска ИБС, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространенность САГ увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин, но сравнительно редко встречается у лиц моложе 45 лет. У мужчин и женщин старше 55 лет частота ее растет, причем у женщин этот рост более

быстрый, чем у мужчин. По данным Фрамингемского исследования, изолированная САГ обнаруживается у 14% мужчин и 23% женщин старше 65 лет, причем на ее долю приходится 57% всех случаев АГ у мужчин и 65% у женщин.

У больных с изолированной САГ повышено пульсовое давление, т.е. разница между систолическим и диастолическим АД. Это обусловлено, в основном, сниженной податливостью артерий, отчасти вызванной старением. Основные механизмы развития изолированной САГ у пожилых следующие: сниженная податливость артерий, повышенное периферическое сосудистое сопротивление, изменения сердечного выброса, пониженная активность ренина плазмы и снижение активности симпатико-адреналовой системы. Изолированная САГ может быть также вызвана аортальной недостаточностью, атриовентрикулярной диссоциацией (полной поперечной блокадой сердца), болезнью Педжета, коарктацией аорты, тяжелой анемией и гипертиреозом.

Диагностика "немой" ишемии миокарда, скрытых форм нарушений ритма сердца зачастую затруднительна и требует проведения дополнительных методов обследования: велоэргометрии, ЭКГ мониторинга, скинтиграфии миокарда на фоне физической нагрузки и пробы с дипиридамолом. С помощью радионуклидной вентрикулографии с меченым таллием и магнитно-резонансной томографии возможно уточнить характер и степень поражения миокарда, капиллярного русла и коронарных сосудов.

В сложных случаях, по показаниям в связи с предстоящим хирургическим лечением (аортокоронарным шунтированием, баллонопластикой), для выявления локализации повреждения используется коронарография. Однако высокая стоимость диагностической аппаратуры ограничивает ее широкое применение в клинической практике. Холтеровское мониторирование является одним из наиболее часто используемых в клинической практике методов диагностики "немой" ишемии. Анамнез, жалобы больного, объективные данные и общеклинические методы исследования позволяют диагностировать артериальную гипертензию у больных СД без использования сложных диагностических методик.

Контроль гликемии и гликозилированного гемоглобина, скрининг липидов, показателей гемостаза, исследование микроальбуминурии, клубочковой фильтрации и исследование глазного дна – неотъемлемая часть ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В перспективе – создание клиничко-генетических лабораторий с целью изучения ассоциации полиморфизма соответствующих генов. Изучение ассоциации полиморфизма генов с сосудистыми осложнениями у больных СД позволило бы оценить относительный риск, прогнозировать развитие и прогрессирование осложнений задолго до их клинических проявлений.

4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Как и в других областях клинической медицины, успех в лечении больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией во многом зависит от того, насколько разумно врач и пациент используют возможности борьбы с болезнью. Оптимальный метаболический контроль гликемии и липидов, основных показателей микроциркуляции являются главными факторами на всех этапах терапии больных сахарным диабетом. Терапия должна быть нацелена на снижение артериального давления до такого уровня, чтобы предотвратить осложнения диабета и гипертензии или замедлить их развитие.

Средств, излечивающих артериальную гипертензию и сахарный диабет, не существует, однако соответствующая терапия может изменить течение заболеваний. Рекомендации по изменению образа жизни, питания, попытки больного потерять вес и ограничить потребление натрия не могут заменить эффективную антигипертензивную терапию. Тем не менее, у больных с СД, а также с ожирением и нарушениями липидного обмена, необходимо введение ограничений в диете. Следует рекомендовать разумные физические нагрузки, и, если больной курильщик, надо попытаться убедить его бросить курить.

Сердечная недостаточность, клинические проявления коронаросклероза, нарушения мозгового кровообращения и почечная недостаточность подлежат обычному лечению и не служат противопоказаниями к обоснованной антигипертензивной терапии.

Не все специалисты согласны с тем, что больным со средними показателями диастолического АД 90 мм рт. ст. следует назначать антигипертензивные препараты, если немедикаментозные средства не привели к нормализации АД. Однако многие полагают, что медикаментозное лечение мягкой гипертензии приносит несомненную пользу. При СД, наличии или угрозе осложнений, а также в тех случаях, когда диастолическое АД 95 мм рт. ст., нельзя откладывать медикаментозное лечение, ожидая проблематичных результатов диетотерапии. В обширных современных исследованиях продемонстрирован значительный успех антигипертензивной терапии при изолированной САГ. У больных 60 лет и старше с систолическим АД 160 мм рт. ст. и диастолическим менее 90 мм рт. ст., применение антигипертензивных препаратов снизило число случаев инсульта и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 36%. Эффект лечения проявлялся у пожилых больных разного возраста – как более молодых, так и более старых.

За исключением больных старше 65 лет, лечение должно быть направлено на снижение АД до нормы (т.е. <140/90 мм рт. ст.) или до того, по возможности близкого к нормальному, уровня, который переносим для больного и его сердечно-сосудистой системы. Снижение диастолического АД до уровня < 85 мм может фактически увеличить смертность в связи с поражением коронарных сосудов, особенно среди больных с предшествующими клиническими проявлениями ИБС.

Обычно удобно, чтобы больной измерял АД дома, при условии, что он сам или кто-то из членов его семьи подробно проинструктирован, и выполнение этих инструкций постоянно проверяется, а сфигноманометр тщательно и регулярно калибруется.

Медикаментозная антигипертензивная терапия должна быть патогенетической, проводиться постоянно на протяжении многих лет. Серьезная проблема терапии АГ заключается в том, что больной не всегда ощущает субъективные симптомы. Готовность к приему лекарства снижается, если препарат вызывает побочные явления. Наряду с величиной АД учитываются ряд критериев, важных для определения показаний к началу антигипертензивной терапии: пол (мужчины вследствие факторов риска чаще нуждаются в фармакологических подходах), генетические факторы – при сосудистых заболеваниях в семейном анамнезе проводится более ранняя терапии гипертензии. У больных СД с ИБС при сочетании с ожирением, гиперлипотеинемией или почечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, низким уровнем физической активности требуется особенно тщательное снижение АД. (таб. 7).

Препараты 1-го ряда

В докладе 4-го Объединенного национального комитета по выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления рекомендуется начинать лекарственную терапию с назначения какого-либо из диуретиков, β -адреноблокаторов (β -блокаторов), антагонистов Са (блокаторов кальциевых каналов), или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). При выборе подходящего препарата следует учитывать возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний, а также состояний которые могут либо служить противопоказаниями к применению определенных лекарственных средств (например, хронические обструктивные заболевания легких при назначении β -блокаторов), либо определять особые показания к применению некоторых препаратов (например, β -блокаторов или антагонистов Са при стенокардии). Схема поэтапной антигипертензивной терапии представлена в таблице 8.

Таблица 7. Дифференцированный подход к применению антигипертензивных препаратов 1-го ряда

Препараты	Показания
Диуретики	Пожилой возраст Ожирение Сердечная недостаточность Хроническая почечная недостаточность
β-адреноблокаторы	Молодой возраст Гиперкинетический тип гемодинамики Стенокардия Состояние после инфаркта (кардиопротекторный эффект) Старческий тремор
Антагонисты Са	Пожилой возраст Стенокардия Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия
Ингибиторы АПФ	Молодой возраст Сердечная недостаточность Протеинурия при хронических заболеваниях почек (в частности, при диабетической нефропатии) Вероятность импотенции в случае применения иных лекарственных средств

Ингибиторы АПФ. Это вазодилататоры, которые снижают АД путем уменьшения общего периферического сопротивления, не вызывая рефлекторной тахикардии (таб. 9). Они снижают АД у широкого круга больных гипертензией, независимо от активности ренина плазмы. Ингибиторы АПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой системы, препятствуя превращению неактивного октапептида, ангиотензина I в ангиотензин II, мощный потенциальный вазоконстриктор и стимулятор альдостерона. Кроме того, ингибиторы АПФ препятствуют деградации вазодилататора брадикинина, ингибируя кининазу II, фермент, который инактивирует брадикинин. Уровни брадикинина повышаются, что увеличивает синтез различных простагландинов (также обладающих сосудорасширяющим действием). Таким образом, ингибиторы АПФ оказывают комбинированное действие путем

Таблица 8. Схема индивидуализированной поэтапной терапии больных артериальной гипертензией

Немедикаментозное лечение:	
ограничение Na в диете, ограничение приема алкоголя, нормализация веса, устранение других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний	
или	Диуретики
или	β-блокаторы
или	Антагонисты кальция
или	Ингибиторы АПФ
или	Добавить второй препарат иного класса
	Увеличить дозу первого препарата
или	заменить его другим
или	Добавить третий препарат иного класса
	заменить второй препарат
и/или	Дополнительно обследовать
или	направить на госпитализацию
или	Добавить третий или четвертый препарат

уменьшения продукции ангиотензина II и увеличения уровня брадикинина и различных простагландинов (схема 4).

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора при сочетании сахарного диабета и артериальной гипертензии с ИБС, инфарктом миокарда, систолической и диастолической формой сердечной недостаточности, нарушением функции синусового узла, проводящей системы сердца, легочной гипертензией, болезнью Рейно. Имеются указания на обратное развитие гипертрофии левого желудочка и улучшение его перфузии. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка связывают, в основном, с уменьшением пред- и постнагрузки на сердце. В основе лежит стимуляция синтеза белков ангиотензином II, что способствует развитию гипертрофии неповрежденного миокарда за счет локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в сердце. Было показано (Hansson, 1998), что у пациентов с сахарным диабетом риск возникновения инфаркта миокарда и прочих фатальных сердечно-сосудистых осложнений значительно снижен в группе, получавшей ингибитор АПФ по сравнению с группой, получавшей β-блокаторы и диуретики.

Таблица 9. Ингибиторы АПФ: дозы, побочные эффекты и предостережения

Название (фирменное)	Рекомендуемые		Побочные эффекты	Предостережения
	доза (мг)	частота		
Каптоприл (Капотен)	12,5-150	2-3 в день	Кашель, сыпь, потеря вкуса, сердце- биение, редко – ангионев- ротический отек	Перед началом лече- ния ингибиторами АПФ необходимо уменьшить дозы ди- уретиков для предо- твращения развития гипотензии. Могут вызывать ги- перкалиемию у па- циентов с почечной недостаточностью или получающих ка- лий-сберегающие диуретики. Могут вызывать поражение почек у больных с билатеральным сте- нозом почечных ар- терий.
Эналаприл (Вазотек, Ренитек, Энап, Эднит)	2,5-20	1 или 2 в день		
Фосиноприл (Моноприл)	5-20	1 или 2 в день		
Лизиноприл (Диротон, Зестрил, Принивил)	5-20	1 в день		
Периндоприл (Престариум)	4	1 в день		
Рамиприл (Тритаце)	1,25-10	1 или 2 в день		

Противопоказанием являются выраженные формы митрального и аортального стеноза, стеноза сонных и почечных артерий. Нежелательны при беременности и почечной недостаточности. К побочным эффектам относят сухой кашель из-за раздражения брадикинином нервных окончаний. Ингибиторы АПФ хорошо переносятся больными. В отличие от других гипотензивных препаратов, они не оказывают неблагоприятного влияния на углеводный, липидный или пуриновый обмен, сочетаются с диуретиками, β -блокаторами, антагонистами Са. Ингибиторы АПФ оказывают положительное влияние на углеводный обмен путем уменьшения периферической резистентности к глюкозе, улучшением чувствительности к инсулину на 40%, что, по всей вероятности, можно объяснить повышением мышечной усвояемости глюкозы. Известно, что АПФ идентичен киназе II, ферменту, ответственному за деструкцию брадикинина. Более высокий уровень кинина влечет за собой возможное повышение чувствительности к инсулину.

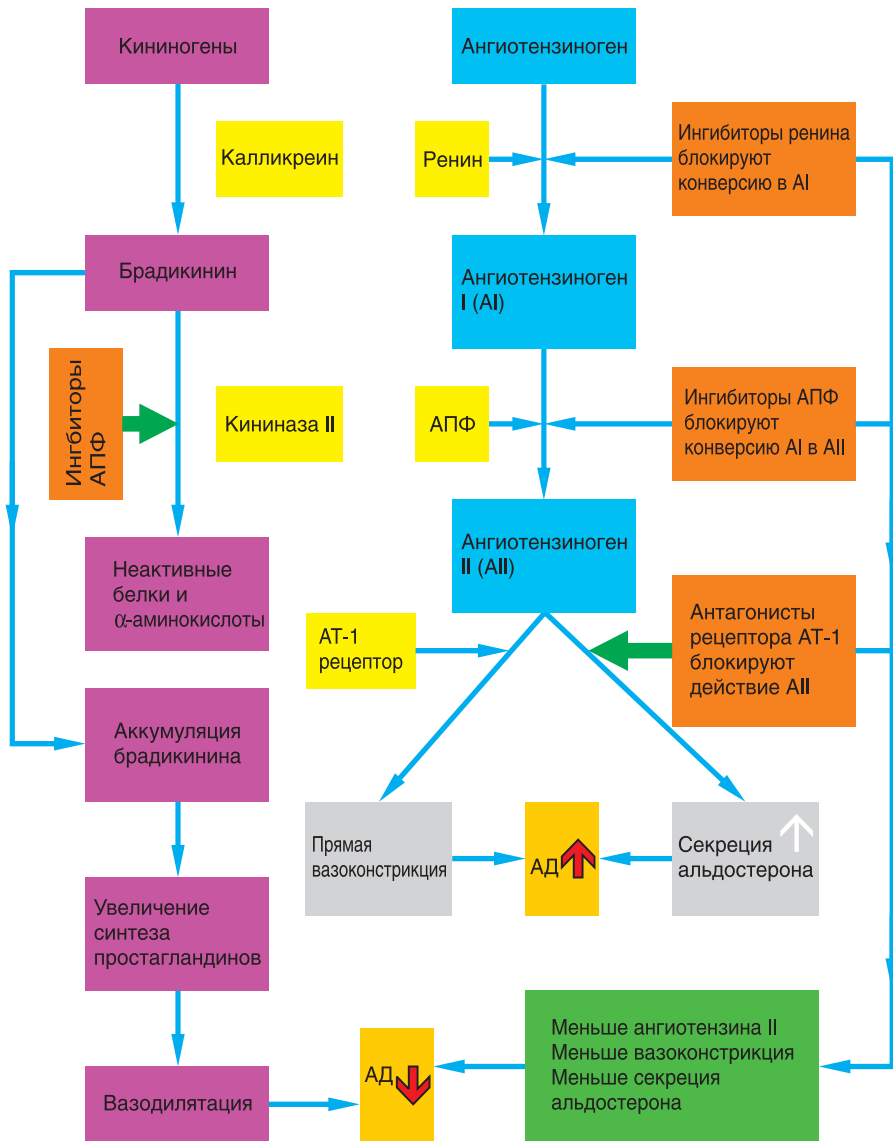


Схема 4. Точки приложения действия ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина II

Антиангинальная активность препаратов данной группы несколько ниже, чем у антагонистов кальция. В ряде случаев имеются данные о возникновении ишемии миокарда по механизму "обкрадывания". В то же время длительный прием ингибиторов АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда, позволяет отсрочить повторное развитие инфаркта миокарда.

К ингибиторам АПФ первого поколения относится **Каптоен**, действующим веществом которого является каптоприл. Обычная дневная доза составляет 50 мг, она рассчитана на один или два приема. Другой препарат этой группы, **Рамиприл**, был хорошо зарекомендован при клинических испытаниях в НИИ Кардиологии им. А. Л. Мясникова у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, особенно при превалировании клинических нарушений гемодинамики и микроциркуляции в периферических тканях. Было показано, что Рамиприл обладает более выраженным вазодилиатирующим действием на артерии мелкого и среднего калибра, артериолы и капиллярную сеть. Важным положительным свойством Рамиприла является возможность достижения хорошего терапевтического эффекта при применении небольших доз препарата, от 1,0 до 5,0 мг в сутки. **Ренитек** (эналаприла малеат) – пролонгированная форма ингибитора АПФ. По данным клинических исследований, показан больным сахарным диабетом и ИБС, повышает сердечный выброс, почечный кровоток, обладает нефропротекторным действием, оказывает благоприятное влияние на плазменный спектр липопротеидов. Его терапевтическая доза составляет от 5 до 40 мг один раз в сутки.

К препаратам нового поколения ингибиторов АПФ относят **Престариум**. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об уменьшении гипертрофии гладкомышечных клеток, улучшении соотношения эластин-коллаген, улучшении признаков начинающейся нефропатии. Доказано благоприятное действие на коронарный резерв. Терапевтическая доза препарата составляет 4-8 мг в сутки.

К недостаткам ингибиторов АПФ относится их высокая стоимость.

Блокаторы рецептора ангиотензина II. Новейший класс антигипертензивных препаратов, синтезированных в начале 1990-х годов. Эти соединения блокируют ренин-ангиотензиновый каскад на периферии, действуя непосредственно в расположении рецепторов, то есть в сосудистой стенке, и не влияют на продукцию ангиотензина II (схема 4).

При использовании блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) уменьшается сосудистое сопротивление без уменьшения сердечного выброса. У некоторых пациентов может возрастать ЧСС. Не отмечается каких-либо значительных изменений липидного профиля или глюкозы крови. Почечный кро-

воток не изменяется. Препараты этого класса хорошо переносятся, и побочные эффекты незначительны; удается добиться снижения АД без присоединения кашля, что обычно возникает при лечении ингибиторами АПФ (так как БРА не влияют на повышение уровня брадикининов).

Данные, полученные при применении БРА у пациентов с эссенциальной гипертензией, предполагают, что БРА могут повышать продукцию и доступность оксида азота (NO), мощного вазодилатора, и уменьшать сосудосуживающее действие эндотелина на стенки кровеносных сосудов.

К настоящему времени получили разрешение к применению 6 препаратов (таб. 10). Антагонист рецептора ангиотензина II **Лозартан (Козаар)** является одним из первых синтезированных представителей этого класса. По структуре Лозартан относится к производным имидазола. Длительное и равномерное гипотензивное действие на протяжении 24 часов делает перспективным его применение для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. При клинических испытаниях было отмечено его благоприятный гемодинамический эффект у пациентов с хронической сердечной недостаточностью – за счет уменьшения ка-

Таблица 10. Блокаторы рецепторов ангиотензина II, используемые для лечения гипертензии

Название (фирменное)	Рекомендуемые		Побочные эффекты	Физиологические эффекты	Примечания
	доза (мг)	частота			
Лозартан (Козаар)	25-100	1 в день	Обычно хорошо переносится; иногда вызывает головокружение.	Блокирует действие ангиотензина II; вызывает вазодилатацию; снижает секрецию альдостерона.	Перед началом применения необходимо уменьшить дозу диуретика для предотвращения гипотензии. Может вызывать почечную недостаточность у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий.
Валсартан (Диован)	80-320	1 в день			
Эпросартан (Теветен)	600	1 в день			
Ирбесартан (Авапро)	150-300	1 в день			
Кандесартан (Атаканд)	16-32	1 в день			
Телмисартан (Микардис)	40-80	1 в день			

пиллярного давления, системного сосудистого сопротивления и уровня альдостерона плазмы. Лечение Козааром рекомендуется начинать с 25 мг 1 раз в день, его доза может быть увеличена до 50-100 мг в сутки. Основным путем элиминации этого препарата и его активного метаболита – печеночный, поэтому Лозартан не противопоказан при диабетической нефропатии и печеночной недостаточности. В некоторых исследованиях показан положительный эффект Лозартана в отношении диабетической нефропатии и микропротеинурии.

Другим представителем препаратов этого класса является **Валсартан (Диован)**. В результате недавно проведенного 8-месячного исследования по использованию Диована у пациентов с артериальной гипертензией, были получены данные, демонстрирующие, что при использовании Диована происходит более выраженное уменьшение гипертрофии левого желудочка, чем при использовании β -блокаторов. Препарат назначается в дозе 80-160 мг в день.

Эффективность и особенности применения препаратов класса БРА еще являются предметом многих клинических исследований настоящего времени. Стоимость этих препаратов также высока, как и ингибиторов АПФ.

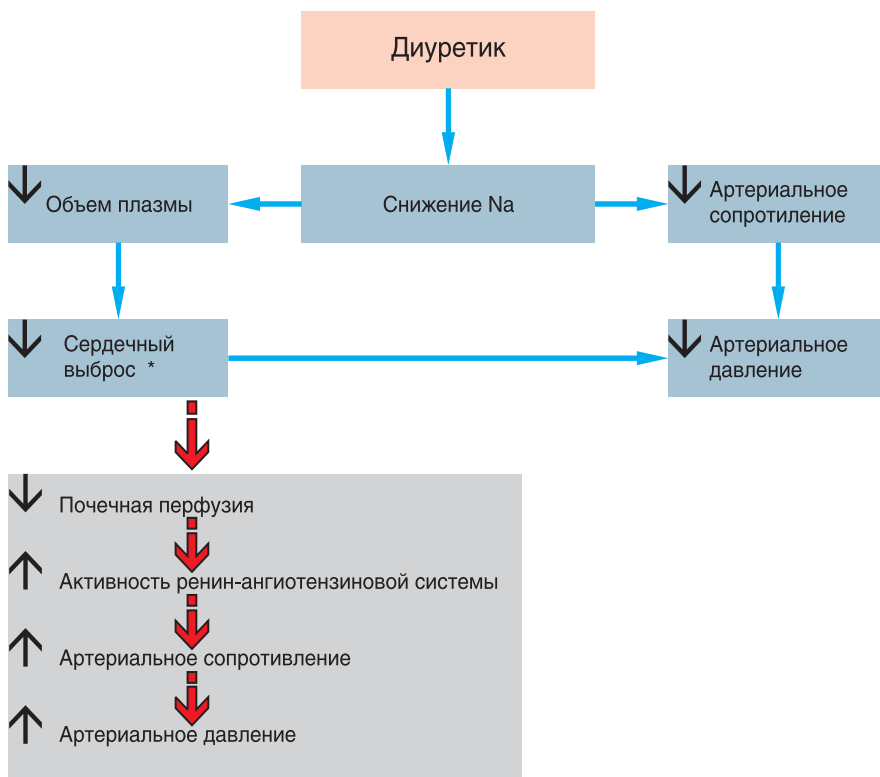
Диуретики. Диуретики успешно используются для лечения артериальной гипертензии с середины 1950-х годов.

Точный механизм гипотензивного действия диуретиков неизвестен, несмотря на то что они применяются с этой целью в медицине более 40 лет. На первой стадии применения происходит уменьшение объема циркулирующей жидкости (ОЦЖ) с последующим снижением АД и кратковременным уменьшением сердечного выброса. С течением времени, однако, сердечный выброс возвращается к прежнему уровню, АД остается пониженным, ОЦЖ возвращается к уровню чуть ниже того, что был до начала лечения, а сосудистое сопротивление уменьшается.

К долгосрочным эффектам относится вазодилатация. Некоторые полученные данные позволяют предположить, что вазодилатация является первичным эффектом диуретиков и может иметь отношение к их эффектам на кальциевые каналы. Однако в условиях постоянного уменьшения ОЦЖ продолжается стимуляция РААС, но этот эффект не настолько велик, чтобы нивелировать индуцированную диуретиками вазодилатацию. Тем не менее, для снятия стимуляции РААС у части пациентов может потребоваться назначение небольших доз ингибиторов АПФ, β -блокаторов или антагонистов рецептора ангиотензина II (схема 5).

Существует несколько классов диуретиков:

- 1) тиазидовые или тиазидоподобные диуретики, которые блокируют реабсорбцию натрия в начале дистальных канальцев;
- 2) производные индолина;



* Возвращается к норме через несколько недель

Схема 5. Физиологические эффекты диуретиков

3) петлевые диуретики, действующие проксимально, и блокирующие реабсорбцию в петле Генле, имеют более выраженный натрийуретический эффект;

4) калий-сберегающие диуретики, действующие на дистальные каналцы, и, таким образом, частично препятствуют обмену натрия на калий (рис. 1).

Тиазидовые диуретики длительного действия являются более эффективными антигипертензивными препаратами, чем петлевые и индапамид. Однако, в отличие от тиазидовых диуретиков, петлевые и индапамид эффективны при нарушениях функции почек и потому предпочтительны в случаях гипертензии, связанной с хронической почечной недостаточностью. При лечении калийуретическими диуретиками у больных, получающих также сердечные гликозиды и заведомо страдающих сердечными заболеваниями с

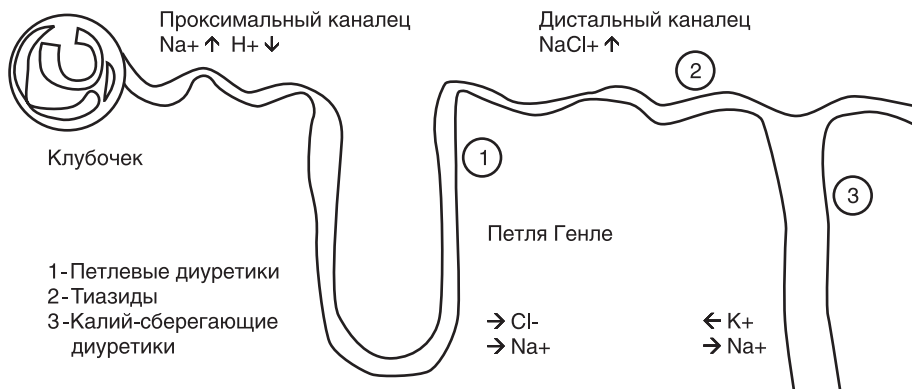


Рисунок 1. Точки приложения действия диуретиков

изменениями на ЭКГ, эктопическим ритмом или аритмией, рекомендуется назначать дополнительно препараты калия или пользоваться калий-сберегающими диуретиками. Диуретики дистального типа действия (спироналактон, триамтерен и амилорид) не вызывают гипокалиемии, гиперурикемии или гипергликемии, но оказывают менее выраженный эффект, чем тиазиды. Калий-сберегающие диуретики можно включать в лекарственный комплекс вместо добавления калия.

Диуретики при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом редко применяются как монотерапия, чаще в комбинации с препаратами рассматриваемых групп. Среди различных классов диуретиков (тиазидовые, петлевые, калий-сберегающие, осмотические) целесообразно использовать препараты, не ухудшающие толерантность к глюкозе и метаболизм липидов. При нарушении функции почек не показано назначение калий-сберегающих диуретиков. Предпочтение в лечении больных сахарным диабетом в настоящее время отдается петлевым диуретикам (**фуросемид**, **этакриновая кислота**), которые действуют на всем протяжении восходящего отдела петли Генле и в меньшей степени, чем тиазидовые, влияют на углеводный и липидный обмен. Препарат нового поколения **Арифон-ретард (Индапамид)** является препаратом выбора у больных сахарным диабетом, и, по данным проведенных исследований, его применение не сопровождается изменениями уровня холестерина или нарушениями углеводного обмена; почечная функция также не страдает. Препарат имеет двойной механизм антигипертензивного действия: на уровне почечного нефрона и непосредственно на стенку сосуда (вазодилатация и снижение ОПС).

Таблица 11. Потенциальные метаболические изменения, связанные с приемом диуретиков

Метаболические изменения	Примечания
Гиперкалиемия	Менее выражена при использовании небольших доз; следует избегать, особенно у пациентов с диабетом и принимающих сердечные гликозиды
Гиперлипидемия	Краткосрочный эффект – увеличение общего холестерина и ЛПНП на 5-7% (эффект зависит от дозы); не влияет на ЛПВП. Можно добиться ослабления этого эффекта с помощью диеты, бедной жирами. По данным долгосрочных исследований, эффект минимален, или отсутствует.
Повышение инсулинрезистентности*	Инсулинрезистентность повышается незначительно, особенно при долгосрочном применении. Нет различий в состоянии углеводного обмена у больных с диабетом, получающих диуретики и другие гипотензивные препараты.
Гиперурикемия	Возникает у 3% больных; если применение диуретиков необходимо, можно сочетать его с аллопуринолом.
Гиперкальциемия	Может быть полезна в терапии остеопороза и предотвращении переломов.

* Результаты недавно проведенных исследований на группе пациентов с инсулинрезистентностью показали, что у пациентов с сахарным диабетом, получавших лечение диуретиками, происходит более выраженное уменьшение сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов без сахарного диабета. Кроме того, при длительном наблюдении за большой группой гипертензивных пациентов было отмечено, что пациенты, получавшие лечение диуретиками, не нуждались в антидиабетической терапии в большей степени, чем больные, получавшие лечение ингибиторами АПФ, β-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов. То есть, больным с сахарным диабетом и артериальной гипертензией показано назначение диуретиков, если это необходимо.

К побочным эффектам терапии диуретиками относится нарушение половой функции у мужчин, которое они вызывают чаще, чем другие препараты 1-го ряда. Кроме того, возможны метаболические побочные эффекты: гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, повышение инсулинрезистентности, гиперкальциемия (таб. 11).

В настоящее время проводится ряд исследований, нацеленных на подбор оптимальной терапии для больных АГ и СД или АГ и ожирением, и комбина-

ция "небольшая доза диуретика+ингибитор АПФ" рассматривается в качестве претендента на роль "идеальной" начальной терапии гипертензии.

Наиболее часто применяемые диуретики представлены в таб. 12.

Таблица 12. Пероральные диуретики: дозы, побочные эффекты и предостережения

Название (фирменное)	Рекомендуемые		Продолжи- тельность действия (часы)	Побочные эффекты, предостережения. Примечания
	доза (мг)	частота		
Тиазидовые и тиазидо- подобные диуретики				
Хлорталидон (Гигротон)	12,5-50	1 в день	24-72	Гипокалиемия, гиперурикемия, снижение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, расстройства половой функции, слабость, сыпь. Могут оказаться неэффективными при почечной недостаточности; гипокалиемия усиливает токсичность сердечных гликозидов, могут вызывать повышение содержания лития в крови. Более эффективны, чем петлевые диуретики, за исключением пациентов с сывороточным креатинином >2,5 мг/дл.
Гидрохлоротиазид (Гипотиазид)	12,5-50	1-2 в день	12-18	
Метилхлотиазид (Эндурон)	2,5-5	1 в день	>24	
Производные индолина				
Индапамид (Арифон, Индал)	1,25-5	1 в день	18-24	Не изменяет липидный профиль, не влияет на метаболизм глюкозы.

Название (фирменное)	Рекомендуемые		Продолжи- тельность действия (часы)	Побочные эффекты, предостережения. Примечания
	доза (мг)	частота		
Петлевые диуретики				Обычно не используются как начальная терапия гипертензии. Более высокие дозы могут требоваться больным с поражением почек или застойной сердечной недостаточностью – этакриновая кислота единственная альтернатива для пациентов с аллергией на диуретики, содержащие серу.
Буметанид (Бумекс)	0,5-4	2 в день	4-6	
Фуросемид (Лазикс)	20-320	2-3 в день	6-8	
Этакриновая кислота (Эдекрин)	25-100			
Калий-сберегающие диуретики				Слабые диуретики используются в основном в комбинации с другими диуретиками с целью избежать гипокалиемии. Следует избегать использования у пациентов с сывороточным креатинином >2,5 мг/дл, или у пациентов, получающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II; могут вызывать гиперкалиемию. Могут повышать содержание лития в крови.
Амилорид (Мидамор)	5-10	1 или 2 в день	18-24	
Спиролактон (Верошпирон, Альдактон)	25-100	2 или 3 в день	8-12	
Триамтерен (Дирениум)	50-150			

К несомненным достоинствам диуретиков относится их невысокая стоимость по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

Таблица 13. Антагонисты кальция: дозы, физиологические и побочные эффекты, предостережения

Название (фирменное)	Рекомендуемые дозы		Побочные эффекты	Предостережения
	доза (мг)	частота		
Производные бензотиазепина				
Дилтиазем (Кардизем)	120-360	3-4 в день	Головная боль, голо- вокруже- ния, асте- ния, прили- вы, отеки, отрицатель- ный инот- ропный эф- фект	Относительно противопоказаны при сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла, блокаде сердца I и II степени; могут вызывать нарушение функции печени
Дилтиазем пролонгированный (Кардизем SR)	120-360	2 в день		
Производные дифенилалкиламина				
Верапамил (Изоптин)	120-480	1-2 в день	То же, что и выше + запоры	
Верапамил пролонгированный (Изоптин SR)	120-480	1 в день		
Дигидропиридины	30-180	3-4 в день	Головокру- жение, при- ливы, сла- бость, тош- нота, изжо- га, отеки стоп, тахи- кардия	
Нифедипин (Кордафен, Коринфар, Прокардия, Адалат)	30-90	1 в день		
Нифедипин пролонгированный (Прокардия XL)	2,5-10	1 в день		
Амлодипин (Норваск, Нормодипин)	60-120	3-4 в день		
Никардипин (Карден)				

Комбинированное применение диуретиков с другими гипотензивными препаратами. Диуретики остаются одним из предпочтительных лекарственных назначений, с которых начинается собственно терапия гипертензии. В комбинации с β -блокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами рецептора ангиотензина II и блокаторами кальциевых каналов удается достичь нормализации АД приблизительно в 75-80%. Недавние данные подтвердили, что комбинированная терапия, включающая диуретик, более эффективна, чем комбинированная терапия без него.

Некоторые препараты, включающие в состав диуретик, доступны на российском рынке. Среди них **Капозид** (25 мг каптоприла/25 мг гидрохлортиазида), **Диован НСТ** (валсартан/тиазид), **Теноретик** (атенолол/хлоралталидон).

Блокаторы кальциевых каналов или антагонисты кальция. Все антагонисты кальция являются очень мощными периферическими вазодилататорами и снижают АД, уменьшая ОПС (таб. 13). Препараты этой группы обладают специфической способностью тормозить проникновение ионов кальция в гладкомышечные сосудистые клетки и вызывать релаксацию гладких мышц. При этом понижается активность миофибриллярной кальций-активируемой аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы). Торможение АТФ-азы приводит к уменьшению использования мышечными волокнами богатых энергией фосфатов, к уменьшению поглощения сердцем кислорода. Существует несколько типов блокаторов кальциевых каналов: недигидропиридиновые – дилтиазем и верапамил, которые действуют на сердечную мышцу и периферические артериолы; и дигидропиридиновые: амлодипин, нифедипин, никардипин и др., действующие в основном на периферические сосуды.

Антагонисты кальция широко используются в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и ИБС. Они не ухудшают гликемию крови, не влияют отрицательно на липидный обмен. **Верапамил** (производное дифенилалкиламина), подобно β -блокаторам, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает предсердно-желудочковую проводимость и оказывает отрицательное инотропное действие. Поэтому верапамил не назначается больным с сердечной блокадой выше I степени или недостаточностью левого желудочка. Острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, слабость синусового ритма также являются противопоказаниями к назначению верапамила. Одновременное назначение β -блокаторов и верапамила при нарушениях функции левого желудочка противопоказано.

С другой стороны, производные дигидропиридина (**нифедипин, никардипин**) почти не оказывают прямого действия на миокард, хотя иногда могут вы-

Таблица 14. Побочные эффекты β -адреноблокаторов

Симптомы	Предосторожности	Примечания
Брадикардия*	Не использовать у пациентов: с пульсом ниже 50; с сердечной блокадой выше 1 степени; со слабостью синусового узла.	
Слабость	Может быть результатом падения сердечного выброса или снижения кровотока в периферических мышцах.	Приходится ограничивать физическую нагрузку; попробовать меньшие дозы β -блокаторов.
Бессонница, кошмары	Могут быть первыми признаками депрессии (возникает у небольшого количества пациентов, получающих β -блокаторы.	Встречаются реже при применении кардиоселективных препаратов.
Холодные конечности, усиление синдрома Рейно, ухудшение симптомов заболевания периферических артерий*	Следует по-возможности избегать у лиц с очевидным синдромом Рейно или периферическими сосудистыми расстройствами.	Использование меньших доз препаратов с ВСА может уменьшить побочные эффекты.
Сексуальные расстройства	Могут возникать потеря либидо у мужчин и женщин, эректильная дисфункция у мужчин, нарушения оргазма у женщин.	Возникают у 5%-10% пациентов
Нарушения дыхания, астматический приступ	Следует избегать у пациентов с астмой и ХОЗЛ.	Не развиваются у пациентов без легочных заболеваний.
Метаболические изменения		
↑Триглицериды ↓ЛПВП*	Необходим мониторинг липидов, если возникают изменения, предлагаются другие препараты.	Клиническая значимость не определена.
Маскируют симптомы и клинику гипогликемии	Использовать с осторожностью у пациентов с СД, склонных к возникновению гипогликемий.	Ингибируют тремор и тахикардию (но не потогонное отделение) при гипогликемическом состоянии; задержка восстановления от гипогликемии.

* Меньше выражены у β -блокаторов с ВСА

зывать рефлекторную тахикардию. В эту группу входят наиболее мощные вазодилататоры, например, нифедипин обладает особенно быстрым антигипертензивным действием, снижая АД уже через 10-15 мин. после одной дозы приема внутрь или под язык. Этот эффект позволяет использовать нифедипин для лечения острых случаев гипертензии, однако при длительной антигипертензивной терапии эти препараты, по-видимому, не более эффективны, чем другие антагонисты кальция. Лечение нифедипином противопоказано при острой коронарной недостаточности (остром инфаркте миокарда и нестабильной тахикардии).

Дилтиазем, производное бензотиазепина, воздействует на миокард явно слабее, чем верапамил, но сильнее, чем дигидропиридины.

Пролонгированные лекарственные формы антагонистов кальция характеризуются равномерным и длительным эффектом, существенно повышают диапазон физических возможностей больного. При "немой" ишемии создается возможность круглосуточной защиты миокарда, что способствует предотвращению ряда случаев внезапной смерти. У больных с протеинурией, ассоциированной с АГ и СД, или хронической почечной недостаточностью антагонисты кальция дигидропиридиновой группы менее эффективны, чем верапамил или дилтиазем. Пролонгированные препараты верапамила и нифедипина можно назначать для приема один раз в день, пролонгированные препараты дилтиазема – два раза в день.

Если у больного, помимо гипертензии и стенокардии, имеется заболевание, сопровождающееся бронхоспазмом, болезнь Рейно или перемежающаяся хромота, антагонисты кальция следует предпочесть β -блокаторам. Блокаторы кальциевых каналов не оказывают побочных метаболических эффектов, но так же дороги, как и ингибиторы АПФ.

β -адреноблокаторы. Блокаторы β -адренергических рецепторов ингибируют эффекты β -адренергических стимулов на различные органы (таб. 15). Стимуляция β -рецепторов приводит к выбросу ренина, вазодилатации, бронходилатации, увеличению сердечного выброса и пульса; увеличению секреции инсулина, гликогенолизу, глюконеогенезу в печени и скелетных мышцах. β -адреноблокаторы блокируют эти эффекты в различной степени, в зависимости от препарата и типа ингибируемого рецептора. К примеру, они могут вызывать вазоконстрикцию, бронхоконстрикцию, урежение пульса, уменьшение сердечного выброса, уменьшение потребности миокарда в кислороде, снижение АД. Антигипертензивное действие связано с блокадой β_1 -рецепторов с последующим снижением ЧСС и сократимости миокарда и β_2 -рецепторов с уменьшением ко-

Таблица 15. β -адреноблокаторы: дозы, побочные эффекты, предостережения

Название (фирменное)	Рекомендуемые		Побочные эффекты	Предостережения. Примечания
	доза (мг)	частота		
Атенолол* (Тенормин)	25-100	1 в день	Бронхоспазм, утомляемость, бессонница, расстройства половой функции, усугубление сердечной недостаточности, сглаживание симптомов гипогликемии, триглицеридемия, снижение уровня ЛПВП.	Не следует назначать при бронхиальной астме, ХОЗЛ, сердечной недостаточности, блокаде сердца выше I степени, синдроме слабости синусового узла; применять с осторожностью у больных СД, получающих инсулин, при поражениях периферических сосудов. Не следует резко прекращать лечение у больных с ИБС.
Бетаксолол* (Локрен)	10-20	1 в день		
Метопролол * (Лопрессор)	50-200	1 или 2 в день		
Надолол (Коргард)	40-240	1 в день		
Пропанолол (Индерал)	40-320	2 или 3 в день		
Пропанолол продолгованный (Индерал продолгованный)	60-320	1 в день		
Тимолол (Блокадрен)	20-60	2 в день		
β-блокаторы с ВСА			Менее выраженный эффект на ЧСС и гладкие мышцы бронхов.	Предпочтительны у лиц с брадикардией; кроме того, менее выраженные метаболические эффекты.
Пенбутолол (Леватол)	20-80	1 в день		
Пиндолл (Вискен)	10-60	2 в день		

*Кардиоселективные

ронарной или периферической констрикции. Антиангинальное действие объясняют за счет снижения энергетических затрат сердца, а также перераспределением коронарного кровотока миокарда в пользу ишемизированных очагов.

Все адrenoблокаторы обладают более или менее равноценной антигипертензивной эффективностью и делятся по избирательности действия на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Препараты, избирательно блокирующие β_1 -рецепторы, называют кардиоселективными. Другие (пропранолол, тимолол и др.) действуют одновременно на β_1 - и β_2 -рецепторы.

β -адrenoблокаторы достоверно уменьшают частоту и продолжительность "немых" и болевых эпизодов при ишемии миокарда и ИБС, а также улучшают прогноз жизни за счет дополнительного антиаритмического действия.

Если больной страдает также сахарным диабетом, хронической окклюзионной болезнью периферических артерий или ХОЗЛ, то лучше использовать кардиоселективные β -блокаторы (*метопролол, атенолол, бетаксолол или ацебутолол*). Однако кардиоселективность лишь относительна и уменьшается с увеличением дозы препаратов. При тяжелой бронхиальной астме или ХОЗЛ с выраженным бронхоспастическим компонентом противопоказаны даже кардиоселективные β -блокаторы, так как даже небольшая блокада β_2 -агонистов может усилить бронхиальную астму. У пациентов с тяжелыми заболеваниями периферических артерий, даже частичная блокада β_2 -рецепторов оставляет α -рецепторы (вазоконстрикторы) без противодействия, что способствует ухудшению заболевания. Применение β -блокаторов противопоказано при синдроме Рейно. С определенной осторожностью их применяют у пациентов с сахарным диабетом типа 1, так как β -блокаторы уменьшают секрецию инсулина, вызывают ухудшение толерантности к глюкозе, вызывают нарушения симпатико-адреналовой регуляции при снижении уровня сахара после инъекции инсулина или физической нагрузки и способствуют тем самым появлению гипогликемических состояний. Под влиянием неселективных β -блокаторов в целях долговременной терапии возрастает уровень свободных жирных кислот и ресинтез триглицеридов в печени. Одновременно при такой терапии наблюдается уменьшение ЛПВП, что объясняется торможением липопротеинлипазы и вызванным этим изменением конверсии внутри липопротеиновой фракции. Эти отрицательные эффекты в меньшей степени присущи кардиоселективным β -блокаторам.

β -блокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью (ВСА), такие как *пиндолол, пенбутолол, картеолл и ацебутолол*, не оказывают отрицательного влияния на содержание липидов в сыворотке. По сравнению с β -блокаторами, не обладающими ВСА, они реже вызывают тяжелую брадикардию.

Лабеталол β -препарат с комбинированным β - и α -блокирующим действием – подобно β -блокаторам с ВСА, не вызывает уменьшения ЧСС в той мере, как это делают β -блокаторы без ВСА, и, по-видимому, не влияет на уровни липидов сыворотки.

β -блокаторы, не обладающие ВСА и свойствами α -блокаторов, оказывают кардиопротекторное действие у лиц, перенесших инфаркт миокарда, и поэтому особенно показаны при развитии у них гипертензии.

При ХПН или нарушении почечной функции их дозировка должна быть снижена вследствие ренального пути выделения.

β -блокаторы были рекомендованы в качестве одного из препаратов выбора для лечения АГ. Большинство людей хорошо их переносят, и при использовании в качестве монотерапии в 40%-50% АД возвращается к норме. Однако в комбинации с небольшими дозами диуретиков их эффективность значительно повышается.

К недостаткам β -блокаторов (таб. 14) относится высокая частота побочных эффектов со стороны ЦНС (нарушения сна, утомляемость, сонливость) и наличие противопоказаний (атриовентрикулярная блокада второй степени и выше, бронхиальная астма, синдром слабости синусового узла, сердечная недостаточность).

Препараты 2-го и 3-го ряда.

Периферические симпатолитики. Препараты этого класса в настоящее время используются редко, в основном из-за появления новых, лучше переносимых лекарств. Два препарата, *гуанетидин (Исмелин)* и *гуанадрел (Гилорел)*, тем не менее, очень эффективны, и ингибируют активность симпатической нервной системы, блокируя высвобождение норадреналина из секреторных гранул.

Гуанетидин, *резерпин* и *алкалоиды раувольфия* широко применялись в 50-60-е годы для лечения артериальной гипертензии, демонстрируя хороший гипотензивный эффект, зависимый от дозы. Особенно удачны в антигипертензивном отношении были комбинации этих препаратов с диуретиками. Однако необходимость использования больших дозировок, частота и выраженность побочных эффектов (понос, расстройства половой функции, заложенность носа, сонливость, депрессия, ортостатическая гипотензия) ограничили их применение. В настоящее время не ведется исследований об использовании этих средств у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Центральные α -адреностимуляторы имеют необычный механизм действия. Стимулируя центральные α_2 -рецепторы в вазомоторных центрах

головного мозга, они повышают ингибирующую активность нейронов и уменьшают симпатическую передачу из центральной нервной системы, в результате чего происходит гемодинамические изменения: уменьшение периферического сопротивления, небольшое уменьшение сердечного выброса, снижение АД. К препаратам этого ряда относятся **метилдофа (Альдомет, Дозегит), клонидин (Клофеллин, Гемитон), гуанфацин (Тенекс, Эстулик)**. Перечисленные препараты эффективны у 35%-50% пациентов, но отказ от терапии вследствие побочных действий встречается у 20%-30% больных. К нежелательным эффектам относятся сонливость, седативный эффект, сухость во рту, расстройство половой функции; слабость, головные боли, головокружения, депрессия.

Метилдофа может вызывать различные аутоиммунные заболевания; при ее использовании у 5%-10% пациентов возникает поражение печени, сопровождающееся ростом печеночных ферментов и гипертермией; у 35%-40% выявляется Кумбс-положительная реакция.

В настоящее время имеется форма клонидина для чрескожного введения в виде импрегнированных препаратом наклеек, сменяемых 1 раз в неделю (обеспечивают суточную дозу 0,1, 0,2 или 0,3 мг). Эта форма препарата так же эффективна, как и прием внутрь, но дает меньше побочных реакций. У 30% пациентов возникают кожные раздражения на месте наклеек.

Использование препаратов этого класса практически уступило место новым, лучше переносимым агентам, но все же при некоторых ситуациях создаются возможные показания к их применению, например, у больных сахарным диабетом, резистентных к терапии ингибиторами АПФ или БАР в комбинации с диуретиком.

α 1-адреноблокаторы. В настоящее время применяются три селективных α 1-адреноблокатора: **доксазозин (Кардура), празозин (Минипресс), теразозин (Хитрин)**. Действие этих препаратов обусловлено блокированием постсинаптических α 1-рецепторов в гладкомышечной сосудистой стенке, что ингибирует захват катехоламинов в стенке сосуда. Прекращается вазоконстрикция и возникает вазодилатация.

Хотя было показано, что α 1-адреноблокаторы снижают диастолическое АД так же эффективно, как и препараты других групп, систолическое АД недостаточно снижается при их применении. К тому же, побочные действия, такие, как ортостатическая гипотензия, тахикардия, головокружения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, ограничивают применение α 1-адреноблокаторов в качестве препаратов 1-го и даже 2-го ряда.

Перечисленные побочные эффекты выражены в меньшей степени у длительно действующего препарата доксазозина. Более того, некоторые исследования продемонстрировали, что применение доксазозина может благотворно влиять на уровень липидов, уменьшая уровни холестерина и повышая ЛПВП в большей степени, чем некоторые другие препараты. Кроме того, есть свидетельства, что эти препараты уменьшают уровень инсулина плазмы и улучшают толерантность к глюкозе. Вследствии этих возможных преимуществ, α 1-адреноблокаторы в комбинации с препаратами других групп могут найти применение у больных с различными метаболическими нарушениями.

Прямые вазодилататоры, гидралазин (Апресолин) и миноксидил (Лонитен), действуют непосредственно на гладкомышечную сосудистую стенку, и применялись для лечения гипертензии в течение многих десятилетий. В результате дилатации артериол уменьшается периферическое сопротивление и АД, стимулируются барорецепторы; увеличивается ЧСС и выброс катехоламинов. Это приводит к задержке натрия и увеличению ОЦЖ. Из-за этого прямые вазодилататоры могут использоваться в качестве гипотензивных агентов лишь временно. Побочные эффекты: тахикардия, задержка жидкости, приливы, головные боли, и, в случае использования миноксидила, избыточный рост волос на лице и теле, – также оставляют немного места для использования прямых вазодилататоров в качестве основных антигипертензивных препаратов. Однако в случае неэффективности всех других препаратов, при гипертензивных кризах или при злокачественной артериальной гипертензии, прямые вазодилататоры имеют показания к применению.

5. НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Последнее десятилетие ознаменовано новым прорывом в изучении генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции АД и сосудистого тонуса. Изучение генетических факторов предрасположенности к артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом имеет большое практическое значение для выявления пациентов, входящих в группу риска, для

прогноза сосудистых осложнений, для уточнения генетически обусловленных патогенетических механизмов, для целенаправленной профилактики и терапевтической тактики.

Группой сотрудников отделения макроангиопатий Института диабета Эндокринологического научного центра (директор акад. РАМН, проф. Дедов И. И., директор Института диабета, профессор Балаболкин М. И.) совместно с сотрудниками ФГУП "ГосНИИ генетика" (дир., чл. корр. РАН Дебабов В. Г.) под руководством проф. Носикова В. В. было проведено исследование в отношении изучения генотипа пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией с целью выявления возможной взаимосвязи определенного полиморфизма генов с проявлением артериальной гипертензии у этой категории пациентов.

Наблюдали 205 пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией (145 женщин и 60 мужчин) Средний возраст составил 59 лет. Средняя продолжительность заболевания диабетом составила 9 лет. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у наблюдаемых больных задолго до выявления сахарного диабета.

Наряду с традиционным клинико-инструментальным исследованием проводилось типирование гена ACE с использованием полиморфного маркера, расположенного в интроне 16 и представляющего собой двухаллельный полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (Insertion/Deletion), согласно латинской аббревиатуре называемый полиморфизмом типа I/D, гена ангиотензиногена по локусам 174 и 235 и гена химазы с использованием полиморфного маркера A(-1903)G гена химазы сердца (CMA1).

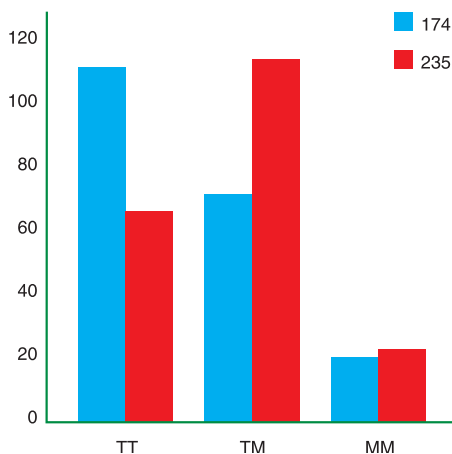


Таблица 16. Распределение генотипов больных сахарным диабетом типа 2 с артериальной гипертензией по локусам гена ангиотензиногена

	Локус	ТТ	ТМ	ММ
Количество больных	174	112	72	21
	235	67	115	23

Таблица 17. Распределение генотипов больных сахарным диабетом типа 2 без артериальной гипертензией по локусам гена ангиотензиногена

	Локус	ТТ	ТМ	ММ
Количество больных	174	49	26	5

Выделение геномной ДНК из венозной крови больных проводилось методом фенолхлороформной экстракции. Амплификация полиморфных участков проводилась с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере РНС-2 (фирмы "Techne" Великобритания). Амплификация проводилась в реакционной смеси следующего состава: 67 ммоль трис- HCl (pH 8,8), 16,6 ммоль сульфат аммония, 0,01 % твин -20, 0,5-1 М Mg Cl 2,02 mM dNTP по 33 наннограмма каждого праймера и 1,5 ед. ДНК полимеразы Tag. Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 1,5 % агарозном геле с присутствием этидиум бромидом.

Также была сформирована группа больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, у которых не наблюдалось артериальной гипертензии, численность которой составила 80 человек.

Результаты проведенных изысканий представлены в приведенных таблицах и гистограммах.

Таблица 18. Полиморфизм гена ACE у больных сахарным диабетом типа 2 с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии

Генетический маркер	Частота, (%)		Р Критерий Фишера
	ГБ(+)	ГБ(-)	
Аллель I	40,3	55,3	0,00328
Аллель D	59,7	44,7	0,00328
Генотип I/I	11,1	31,0	0,00000
Генотип I/D	58,3	48,7	0,01620
Генотип D/D	30,6	20,4	0,50009

Таблица 19. Распределение аллелей и генотипов по гену AGT

Генетический маркер	Частота, (%)		Р Критерий Фишера
	ГБ(+)	ГБ(-)	
Аллель Т	74,3	88,3	0,00023
Аллель М	25,7	11,7	0,00023
Генотип Т/Т	60,7	77,9	0,99799
Генотип Т/М	29,2	20,8	0,93682
Генотип М/М	11,1	1,3	0,00233

Таблица 20. Распределение аллелей и генотипов по гену AT2R1

Генетический маркер	Частота, (%)		Р Критерий Фишера
	ГБ(+)	ГБ(-)	
Аллель А	68,7	79,5	0,01627
Аллель С	31,3	20,5	0,01627
Генотип А/А	48,6	66,0	0,01670
Генотип А/С	40,3	27,0	0,04795
Генотип С/С	11,1	7,0	0,25015

Таблица 21. Распределение генотипов пациентов с сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией в отношении гена химазы

	А/А	А/Г	Г/Г
Количество больных	97	60	48

Таблица 22. Распределение генотипов пациентов с сахарным диабетом типа 2 без артериальной гипертензией в отношении гена химазы

	A/A	A/G	G/G
Количество больных	34	16	30

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии достоверных различий в частотах аллелей изученных генов, что свидетельствует об их связи с развитием гипертензии. Аллель I и генотип I/I гена ACE снижают риск развития гипертензии, а аллель D, наоборот, увеличивает риск ее развития. При этом защитный эффект генотипа I/I выражен сильнее, чем предрасполагающий у гомозигот D/D. Маркерами высокого риска развития гипертензии являются аллель M и особенно генотип M/M гена AGT, в то время как аллель T предохраняет его от раннего развития патологии. Предрасполагающее действие генотипа M/M гена AGT выражено ярче, чем защитный эффект варианта T/T. Носительство аллеля A и генотипа A/A гена AT2R1 сцеплено со сниженным, а аллеля CC, напротив, с повышенным риском гипертонии. При этом предохраняющее действие гомозигот A/A проявляется в большей мере, чем предрасполагающее – генотипа C/C.

Анализ приведенных данных в отношении полиморфизма гена химазы достоверной взаимосвязи на настоящий момент не обнаруживает, однако, это направление требует дальнейшего изучения на большем количестве обследуемых пациентов.

Нами также впервые изучен полиморфизм гена АПФ у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с гипертензией с проведением оценки эффективности медикаментозной терапии ингибиторами АПФ.

Под наблюдением находилось 135 человек. Средний возраст составил 61,6 лет. Средняя продолжительность заболевания диабетом составила 7,1 лет. Все больные находились на терапии сахароснижающими препаратами, доза которых на протяжении наблюдения не менялась. Средний уровень АД составил 171,2±2,9/104,6±1,4 мм рт. ст. По степени тяжести гипертензии (мягкая, умеренная и тяжелая) были сформированы 3 группы больных (2 группы по 30 человек и одна группа 45 человек), получавших терапию различными препаратами из группы ингибиторов АПФ. Группа больных, не ответивших на терапию ингибиторами АПФ, составила контрольную группу в 30 человек.

Проводились общеклинические исследования, определяли Нб А 1с, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП. Наряду с традиционным клинико-инструментальным исследованием проводилось типирование гена АПФ, в соответствии с методом, изложенным выше.

У всех больных применялась терапия препаратами группы ингибиторов АПФ (эналаприлом, периндоприлом, цилазаприлом) в средней терапевтической дозе. Монотерапия указанными препаратами проводилась у больных, степень артериальной гипертензии которых оценивалась как мягкая и умеренная. Больные с артериальной гипертензией тяжелой степени из обследования были исключены, поскольку они нуждались в комбинированной антигипертензивной терапии. Противопоказанием к включению больных в исследование служили также выраженная декомпенсация углеводного обмена, тяжелые конкурирующие заболевания (сердечная недостаточность, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, ХПН и тяжелая патология печени).

Эффективность проводимой терапии оценивалась нами по следующим критериям: отличная – снижение диастолического давления ниже 90 мм рт. ст., хорошая – снижение диастолического давления более чем на 10% по сравнению с исходным, удовлетворительная – снижение диастолического давления менее чем на 10% по сравнению с исходным.

Коррекция дозы препарата проводилась при необходимости после 2-х недель терапии. Отсутствие удовлетворительного эффекта служило причиной перевода больных в группу не ответивших на проводимое лечение, и им назначалась терапия β -блокаторами или антагонистами кальция в сочетании с диуретиками.

Таким образом, была сформирована группа больных, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, резистентных к терапии ингибиторами АПФ, отвечающая всем требованиям репрезентативности по возрастно-половому критерию.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препаратов. Ни в одном из наблюдаемых случаев не было зарегистрировано возникновения побочных эффектов, требующих отмены препарата. Отличный результат наблюдался у 42 больных, получавших цилазаприл, 11 больных, получавших периндоприл, и 1 больного, получавшего эналаприл. Хороший результат – у 3 больных, получавших цилазаприл, 18 больных, получавших периндоприл, и 11 больных, получавших эналаприл. Удовлетворительный эффект отмечен у 1 больного на периндоприле и 18 больных, получавших эналаприл. Наибольшая эффективность гипотензивной терапии наблюдалась в группе больных, получавших цилазаприл.

Таблица 23. Зависимость эффективности проводимой гипотензивной терапии от полиморфизма гена АПФ

Препарат	Цилазаприл			Периндоприл			Эналаприл			Нифедипин		
Генотип	I/I	I/D	D/D	I/I	I/D	D/D	I/I	I/D	D/D	I/I	I/D	D/D
Число больных	9	26	10	5	15	10	7	14	9	14	11	5

В группах больных, для которых терапия ингибиторами АПФ была эффективной (таб. 23), преобладали генотипы I/D и D/D, тогда как в группе больных, для которых эта терапия оказывалась неэффективной, было выражено преобладание генотипа I/I. Это может быть объяснено тем, что для генотипа I/I гена АПФ характерна относительно низкая активность АПФ в плазме крови, в то время, как для генотипа D/D, напротив, характерна высокая активность фермента в тканях и крови. Можно предположить, что развитие артериальной гипертензии у больных с генотипом I/I определяется, по-видимому, другими факторами патогенеза, что делает их не чувствительными к терапии ингибиторами АПФ.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования могут быть использованы при выборе лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии с учетом генотипирования больных.

В настоящий момент очевидно, что препараты группы ингибиторов АПФ являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом, так как они не оказывают отрицательного влияния на функциональную активность жизненно важных систем и при этом обладают рядом благоприятных терапевтических эффектов. Препараты этого класса не влияют отрицательно на состояние центральной и автономной нервных систем, что позволяет сохранять хорошее качество жизни, повышают толерантность к физической нагрузке. Ингибиторы АПФ являются метаболически нейтральными препаратами: на фоне их применения нет изменений в липидном профиле, изменения уровня мочевого кислоты, уровня глюкозы крови и инсулинрезистентности. Отсутствие изменений в биохимическом анализе крови было подтверждено и в нашем исследовании.

Более того, было отмечено благоприятное влияние ингибиторов АПФ на некоторые показатели гомеостаза: снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение уровня тканевого активатора плазминогена.

Все вышеизложенное позволяет считать ингибиторы АПФ препаратами выбора при артериальной гипертензии и сахарном диабете типа 2, тем не менее, принимая во внимание результаты проведенного исследования, при назначении медикаментозной терапии целесообразно учитывать и результаты генотипирования больных, что будет иметь большое практическое значение для профилактики и лечения сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией.

Заключение

Проблема лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом сложна и представляет немалые трудности даже для очень опытного клинициста. Многообразие метаболических нарушений предполагает комплексный и творческий подход к тактике ведения подобных пациентов. Огромное количество клинических и фундаментальных исследований, нацеленных на выявление механизмов возникновения данных патологических состояний, поиск и создание новых препаратов, испытание их эффективности, применение различных подходов к терапии, проводится во всем мире. По результатам этих исследований определяются основные ориентиры развития наших знаний в описанной области и их применения в клинической медицине.

В нашей небольшой по объему работе, мы попытались, опираясь на свой опыт, представить самые современные на сегодняшний день взгляды на этиологию, патогенез и концепцию лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Литературный материал был нами тщательно проанализирован, а данные собственных исследований, проведенных впервые в России, как нам кажется, представляют значительный интерес для развития новых подходов к ведению больных с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

В заключение нам хотелось бы обратить ваше внимание на основные положения работы.

- *У больных с диабетом типа 2 развивается метаболический синдром, важным компонентом которого является резистентность к инсулину. Такие пациенты имеют также повышенный уровень инсулина в периферической крови, ожирение, дислипидемию, и, как правило, сниженную толерантность к глюкозе. Развитие гипертензии может быть связано скорее с резистентностью к инсулину, чем с высоким уровнем его в периферической крови. У пациентов с диабетом типа 1 развитие гипертензии тесно связано с развитием диабетической нефропатии.*

- *У больных с диабетом АД должно приближаться, насколько возможно, к так называемому нормальному уровню, обеспечивая защиту почек, сосудов мозга и сердца. Несколько проведенных исследований показали, что прогрессирование поражения почек тесно связано с уровнем АД. Чем ниже артериальное давление, тем медленнее прогрессирование почечного поражения. Уровень АД должен быть приблизительно 130/85 мм рт. ст. у молодых больных. У пожилых больных допустимы несколько более высокие цифры.*

• *Очень важно контролировать артериальное давление, которое необходимо измерять в покое. Также важно следить за альбуминурией, используя такие тесты, как измерение уровня сывороточного креатинина, калия и натрия во время лечения. Пациенты должны обследоваться на предмет выявления атеросклеротических изменений сосудов, так как у них имеется высокий риск их развития.*

• *Гипертензия часто связана с нефропатией как при диабете типа 1, так и типа 2. Подъем АД является важным фактором развития поражения почек. Таким образом, у больных с высоким уровнем АД быстрее развивается развернутая нефропатия. Следовательно, микроальбуминурия является важным маркером риска, указывающим на необходимость антигипертензивной терапии.*

• *Основные группы антигипертензивных препаратов, используемые для лечения больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией это: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы.*

• *Поиск генетических маркеров при СД и АГ проводится для выявления генотипов, играющих роль в возникновении сахарного диабета и артериальной гипертензии.*

Литература

1. Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет, 1998, №1, с. 17-18.
2. Балаболкин М. И. Диабетология: 2002 г., Медицина.
3. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: Механизмы развития и прогрессирования. Подходы к лечению и профилактике. Диссертация на соискание звания доктора медицинских наук, 1995 г.
4. Балаболкин М. И., Носиков В. В., Мамаева Г. Г., Кравченко Т. В., Горошко Н. В. Полиморфизм гена ACE и его взаимосвязь с эффективностью медикаментозной терапии ингибиторами АПФ у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией. Сахарный диабет, 2002 г., № 4.
5. Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Кондратьев А.Ю. и др. Стратегия поиска маркеров генетической предрасположенности к сосудистым осложнениям сахарного диабета на примере диабетической нефропатии. Сахарный диабет, 1998, № 1, с. 22-25.
6. Александров А. А., Оганов Р. Г. Инсулин и артериальная гипертония: роль гиперсимпатикотонии. Терапевтический архив, 2002 г., № 2
7. Александров А. А., Оганов Р. Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам UKPDS. Медицинский реферативный журнал, 2002 г.
8. Сергеева Т. В., Кобалава Ж. Д., Чистяков Д. А. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с гипертонической болезнью и инсулиннезависимым сахарным диабетом. Клиническая медицина, 2000 г., №7
9. Чистяков Д. А., Туракулов Р. И., Щербачева Л. Н., Мамаева Г. Г., Носиков В. В. Анализ полиморфизма локуса D 11S2008 рядом с геном каталазы у больных гипертонией и ишемической болезнью сердца при инсулиннезависимом сахарном диабете в московской популяции. Генетика, 2000, 36 (3).
10. Осовец С. К. Современные представления о предрасположенности к эссенциальной артериальной гипертензии. Медицинские новости, 1999 г.
11. Чистяков Д. А., Туракулов Р. Ж., Терещенко С. Н. и др. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена и сердечно-сосудистые патологии в московской популяции. Генетика, 1999, 35 (8).
12. Шадрин М. И. Изучение генетических факторов риска ишемической болезни сердца. Дисс. кан. биол. наук. М.: ИМГ, 1997.

13. Котовская Ю. В., Кобалова Ж. Д., Сергеева Т. В., Носиков В. В., Моисев В. С. Полиморфизм эндотелиальной NO-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2.

14. Чистяков Д. А., Кобалова Ж. Д., Терещенко С. Н. и др. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II сердечно-сосудистых заболеваниях. Терапевтический архив, 2002, 76 (4)

15. Hollenberg N. K.: Genes hypertension and intermediate phenotypes. *Curr Opin Cardiol* 1996, 11

16. Jalil J. E., Piddo A. M., Cordova S. et al. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin-converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. *Am J Hypertens* 1999; 12

17. Oren I., Brook J. G., Gershoni-Baruch R. et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme gene contributes towards blood LDL-cholesterol levels and the presence of hypertension. *Atherosclerosis* 1999;

18. Pfohl M., Koch M., Prescod S. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction. An angiographically controlled study. *Eur Heart J*. 1999; 20;

19. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V. et al Molecular basis of human hypertension[^] role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-80.

20. Nishiuma S., Kario K., Kayaba K. et al Effect of the angiotensinogen gene Met235Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese population. *J. Hypertens* 1995; 13

21. Hingorani A. D., Brown M. J. A simple molecular assay for the 1166 variant of the angiotensin II type 1 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 231

22. Cooke J. P., Tsao P. Cellular mechanisms of atherogenesis and the effects of nitric oxide. *Curr Opin Cardiol* 1992; 7

23. Davis G. K., Roberts D. H. Molecular genetics of the rennin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade. *Pharmacol Ther* 1997; 75

24. Palmer R. M., Rees D. D., Ashton D. S., Moncada S. L-Arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153

25. Knowles R. G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*. 1994; 298

26. Nadaud S., Bonnardeaux A., Lathrop M., Soubrier F. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198

27. Benetos A., Gautier S., Ricard S. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94
28. Amant C., Hamon M., Banters C. et al. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *Am J. Cardiol* 1997; 29
29. Jeunemaitre X., Ledru F., Battaglia S. et al. Genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin system and angiographic extent and severity of coronary artery disease: the CORGENE study. *Hum Genet* 1997; 99
30. Badenhop R. F., Warg X. L., Wicklen D. E. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. *Circulation* 1996; 93
31. Castellano M., Muiesan M. L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension* 1996; 28
32. Hamon M., Amant C., Banters C. et al. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. *Heart* 1997; 77
33. Van Geel P. P., Pinto Y. M., Buikema H., van Gilst W. H. Is the A1 166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor involved in cardiovascular disease? *Eur Heart J.* 1998; 19

По заказу Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ГУП «Медицина для Вас». В рамках Федеральной целевой программы
«Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»,
подпрограмма «Сахарный диабет».

