

На правах рукописи

НАЙДАНОВА

Татьяна Анатольевна

**ПЕРВИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ
ЖЕНЩИН: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ГЕРИМАКС®**

14.00.06 – кардиология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

Доктор медицинских наук

Шардина Любовь Андреевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»

Оранский Игорь Евгеньевич

Доктор медицинских наук, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Резник Инна Ильинична

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «7» ноября 2007 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «УГМА Росздрава» по адресу: 620028, город Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата – на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « 7 » октября 2007 года

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор

Рождественская Е.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Хроническая первичная артериальная гипотензия (ПАг), встречаясь среди населения с частотой до 32,45 %, регистрируется преимущественно у женщин молодого, наиболее трудоспособного возраста [Вейн А.М. и соавт., 2000]. С позиций клинко-патогенетической значимости данное заболевание вряд ли можно характеризовать как инвалидизирующее, хотя у пациенток с Аг страдает качество жизни, поскольку они «никогда не чувствуют себя здоровыми». Более того, результаты наблюдений показывают, что наличие ПАг не защищает пациентку от возникновения в будущем гипертонической болезни [Панков Д.Д. и соавт., 2005], она не предупреждает развитие атеросклероза, а изменения липидного обмена при ней могут носить атерогенный характер [Летуновская Н.А., 1997]. Однако причинно-следственные взаимоотношения между предшествующей Аг и развивающимися в дальнейшем артериальной гипертензией и атеросклерозом по-прежнему находятся «в тени» других проблем, связанных с этими кардиоваскулярными заболеваниями [Стрижаков А.Н. и соавт., 2002].

Во многих звеньях развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений участвуют нарушения функции эндотелия. При атеросклерозе появление *эндотелиальной дисфункции* считается начальным этапом его развития [Anderson T.J., 2007]. Вопросы, касающиеся особенностей состояния эндотелия у лиц с низким артериальным давлением (АД) в литературе освещены не достаточно полно [Ховаева Я.Б., 2002; Муха Н.В., 2004].

Первичная Аг, как любая другая сердечно-сосудистая патология, существенно снижает *качество жизни (КЖ)* пациентов [Аронов Д.М. и Зайцев В.П., 2002; Скрицкая О.Ю., 2002; Барыкина И.Н., 2006]. Будучи объективной оценкой субъективного восприятия больным своего физического, психологического, эмоционального и социального функционирова-

ния, качество жизни становится в настоящее время значимым показателем вызванных в организме человека болезненных изменений [Cote I. et al., 2000]. В современных исследованиях КЖ широко применяется как надежный индикатор при оценке результатов терапии [Новик А.А., 2004].

Для лечения синдрома хронической Аг традиционно применяются средства, обладающие адаптогенными свойствами [Барнаулов О.Д., 2001]. Однако практика показывает, что хроническая Аг как объект для терапевтического воздействия не является достаточно «благодарной». Толерантность к антигипотензивной терапии связана в первую очередь с отсутствием общепринятых схем и методов лечения и серьезной доказательной базы эффективности применения адаптогенных средств растительного происхождения, в частности препаратов корня женьшеня.

Цель исследования – оценить показатели сосудодвигательной функции эндотелия и качества жизни, влияние на них гемодинамических параметров и ряда гуморальных факторов, а также эффективность препаратов группы Геримакс® у молодых женщин с первичной Аг.

Задачи исследования:

1. Изучить дневной профиль АД по результатам самостоятельного амбулаторного мониторинга артериального давления (САМАД) и качество жизни у молодых женщин с ПАг.

2. Оценить показатели липидного спектра, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, уровни гонадотропных и половых гормонов, а также сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у женщин молодого возраста с первичной артериальной гипотензией.

3. Определить наличие и степень влияния клинических и лабораторных показателей на сосудодвигательную функцию эндотелия. На основа-

нии полученных данных разработать концепцию влияния артериальной гипотензии на сосудистый эндотелий.

4. Установить возможности медикаментозной коррекции выявленных изменений с помощью препаратов Геримакс и Геримакс Женьшень и разработать алгоритм ведения молодых женщин с ПАг.

Научная новизна. Впервые для диагностики первичной Аг использована методика самостоятельного амбулаторного мониторинга АД. Измерение пациентками артериального давления в домашних условиях позволяет выявить гипотензию, рассчитать показатели АД за день и оценить эффективность проводимой антигипотензивной терапии.

Для оценки качества жизни пациентов с Аг разработан и успешно использован специальный опросник «Качество жизни пациентов с артериальной гипотензией». Опросник позволяет в процессе ведения пациентов с Аг оценить общее самочувствие, наличие и выраженность ряда клинических симптомов, степень ограничения повседневной деятельности физическим и психическим состоянием.

Проведено исследование плечевой артерии методом дуплексного сканирования в пробе с реактивной гиперемией и установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации у молодых женщин с ПАг. Полученные в ходе исследования данные легли в основу концепции реализации негативного влияния Аг на функцию эндотелия сосудов.

Изучена у молодых женщин с ПАг клиническая эффективность препаратов Геримакс и Геримакс Женьшень, содержащих стандартизированный экстракт женьшеня. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано положительное влияние этих лекарственных средств на уровни АД, самочувствие и качество жизни пациенток с ПАг.

Практическая значимость. Результаты проведенного исследования позволяют для диагностики Аг (в том числе ортостатической и транзиторной) использовать методику самостоятельного амбулаторного монитори-

рования АД. Эта методика, наряду с исследованием качества жизни с помощью разработанного нами опросника «Качество жизни пациентов с артериальной гипотензией», позволит также оценить эффективность проводимой антигипотензивной терапии. Измерение АД и оценка самочувствия по опроснику являются хорошими инструментами для повышения приверженности пациентов с хронической Аг лечению, обучения их контролю своего состояния и для выявления факторов, негативно на него влияющих.

Применение ультразвуковой методики исследования эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у молодых женщин с ПАг способствует выявлению группы риска развития дисфункции эндотелия.

В качестве медикаментозных средств, позитивно влияющих на уровень АД и качество жизни у лиц с Аг, целесообразно использовать препараты, содержащие стандартизированные экстракты растений, обладающих адаптогенными свойствами, в том числе Геримакс и Геримакс Женьшень.

Женщины молодого возраста с первично сниженным АД нуждаются в диспансерном наблюдении и должны рассматриваться как группа риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Артериальная гипотензия ухудшает показатели качества жизни у молодых женщин.
2. Артериальная гипотензия оказывает негативное влияние на функцию эндотелия периферических артерий.
3. В условиях артериальной гипотензии сосудистый эндотелий более чувствителен к действию факторов кардиоваскулярного риска.
4. Препараты, содержащие стандартизированные экстракты растений-адаптогенов, корректируют артериальное давление и улучшают качество жизни у молодых женщин с первичной артериальной гипотензией.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании проблемной комиссии по кардиологии Уральской

государственной медицинской академии (2007); межвузовских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов УГМА (Екатеринбург, 2004, 2005, 2006); заседаниях Свердловского областного научно-практического общества терапевтов (Екатеринбург, 2004, 2007); Первом съезде врачей ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2006); областной конференции врачей функциональной и ультразвуковой диагностики (Екатеринбург, 2007).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в лечебную и диагностическую практику поликлиники и отделения функциональной диагностики СОКБ №1 г. Екатеринбурга, учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии. Для нужд практического здравоохранения с использованием материалов диссертации изданы методические рекомендации и монография «Артериальная гипотензия у женщин». С целью углубления знаний врачей и студентов по вопросам тактики ведения больных с Аг совместно с коллективом авторов издано учебное пособие «Артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение».

Публикации. По теме и материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе монография, методические рекомендации и учебное пособие (в соавторстве).

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации, приложения. Библиографический указатель содержит 125 работ отечественных и 108 – зарубежных авторов. Диссертация включает 25 таблиц, 7 рисунков и два клинических примера.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования и формирование исследуемых групп

Работа выполнялась в два этапа.

Первый (основной) этап работы – одномоментное исследование по типу «случай-контроль», объектом которого стали 128 женщин в возрасте 18-35 лет, являющихся студентками УГМА (87 чел.) и сотрудницами СОКБ №1 (39 чел.). *Основная группа* включала 76 лиц с ПАг (средний возраст - $21,71 \pm 4,24$ года), у которых систолическое АД (САД) равнялось в среднем $97,07 \pm 5,47$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $62,29 \pm 3,87$ мм рт. ст. Продолжительность Аг, установленная анамнестически, колебалась от двух до 15 лет. *Контрольная группа* состояла из 52 практически здоровых женщин. В этой группе САД равнялось в среднем $112,40 \pm 6,16$ мм рт. ст., ДАД – $70,25 \pm 4,81$ мм рт. ст. Средний возраст был сопоставим с таковым у пациенток с ПАг ($21,38 \pm 4,57$ лет; $p > 0,05$).

Второй – проспективный – этап работы заключался в проведении у 40 молодых женщин с ПАг открытого контролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности препаратов Геримакс® (в апреле-июле 2004 г.) и Геримакс Женьшень® (в апреле-мае 2005 г.). Рандомизация проводилась по обращению: каждая нечетная пациентка, согласившаяся принимать участие, включалась в основную группу (20 человек), а каждая четная – в группу сравнения (20 человек). Пациентки основной группы принимали назначенный препарат, женщины группы сравнения медикаментозной терапии не получали.

Методы исследования

Клинические методы

У всех пациенток в соответствии с общепринятыми правилами проводилось клиническое исследование, в ходе которого повышенное внимание обращалось на состояние органов кровообращения. Определение уровня АД осуществлялось аускультативным методом (по Н.С. Короткову, 1905) в положении сидя на обеих руках трижды за прием с интервалом в

две минуты. Во внимание принималось среднее арифметическое значение АД после всех измерений.

В основной группе у всех пациенток проводилось *самостоятельное амбулаторное мониторирование АД* (САМАД) по методике В.И. Бакшеева и Н.М. Коломоец (2001, 2002). В соответствии с ней женщины измеряли артериальное давление несколько раз в течение дня: 1) сразу после пробуждения, лежа в постели (оценка базального уровня АД); 2) сидя через 2 минуты после смены положения тела (оценка изменения АД при активном ортостазе); 3) далее - измерение АД через каждые 2 часа с ведением дневника (оценка утреннего, дневного и вечернего профиля АД и факторов, на него влияющих); 4) завершающее измерение – непосредственно перед сном. Всего за день проводилось от 6 до 10 измерений.

Полученные результаты САМАД рассчитывались по аналогии с показателями дневного профиля артериального давления при суточном мониторировании АД. При этом вычислялись средние уровни систолического (САД_{ср.}) и диастолического (ДАД_{ср.}) давления, величина стандартного отклонения от среднедневного уровня АД – вариабельность САД (ВСАД) и ДАД (ВДАД). Нормативные параметры вариабельности АД при Аг не определены, поэтому мы ориентировались на средние уровни этого показателя у здоровых людей за день (ВСАД - 15 мм рт. ст., ВДАД – 14 мм рт. ст.).

Для анализа профиля артериального давления использовали показатель ИВг (индекс времени гипотензии), который отражает выраженное в процентах количество измерений АД, находящегося ниже 101/61 мм рт. ст. (критерия гипотензии дневных значений АД при СМАД по Staessen J.F., 1991), и вычисляется по формуле: $ИВг = (X / N) \times 100\%$, где X – количество эпизодов гипотензии за день, N – общее число всех измерений. Для систолического и диастолического АД – ИВг_{САД} и ИВг_{ДАД} соответственно. Нормативными критериями ИВг для женщин репродуктивного возраста можно считать показатели, полученные Е.Н. Кушнаревой (2000) у пациен-

ток с нормальным уровнем АД. Значения ИВг_{САД} и ИВг_{ДАД}, превышающие 35% за день, указывают на стойкий характер гипотензии.

Качество жизни (КЖ) обследованных женщин (100 человек) изучалось с помощью русскоязычной версии общего опросника – 36 (SF-36). КЖ оценивалось в баллах от 0 до 100 по следующим 8 показателям: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), физическая боль (ФБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ).

Для оценки КЖ у женщин с Аг нами разработан специальный опросник «Качество жизни пациентов с артериальной гипотензией» Опросник включает вопросы по оценке общего самочувствия, состояния здоровья и степени ограничения повседневной деятельности физическим и эмоциональным состоянием, а также наличие и оценку таких типичных для этой патологии клинических симптомов, как головная боль, головокружение, общая слабость, повышенная утомляемость, сонливость, снижение работоспособности и метеозависимость.

Лабораторные методы

Общий анализ крови проведен у 80 пациенток. *Биохимические* исследования: билирубин, общий белок, сахар крови, общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) – проведены у 80 пациенток. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) получали расчетным путем по формуле W. Friedwald (1972): $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$; при этом ХС ЛПОНП равнялся $\text{ТГ} / 2,2$. Коэффициент атерогенности (КА) по А.К. Климову (1983) вычисляли по формуле: $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), общая антиокислительная активность (АОА), церулоплазмин (ЦП) – опре-

делены у 80 пациенток. Определение МДА в моль/л $\times 10^{-5}$ проводилось по методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977). Величину суммарной АОА сыворотки крови выражали в % по степени торможения ею ПОЛ в опытной пробе по сравнению с контрольной [Спектор Е.Б. и соавт., 1984]. Активность СОД определяли по методу Ch. Beauchamp (1971) в модификации Л.Т. Шмелевой и выражали в единицах на грамм гемоглобина гемолизата эритроцитов в минуту (ед/ г% Нв * мин.). Содержание ЦП определяли по Т.И. Мжельской (1989), результат выражали в мг%.

Половые стероиды (эстрадиол, прогестерон, тестостерон) и гонадотропины (фолликулостимулирующий и лютеонизирующий гормоны) определены у 40 человек иммуноферментным методом.

Инструментальные методы

Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась у 80 пациенток методом дуплексного сканирования правой плечевой артерии (ПА) в пробе с потокзависимой вазодилатацией по стандартной методике, предложенной D. Celermajer et al. (1992) и модифицированной В.Ю. Таяновской и соавт. (2001). Исследование проводилось линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц на аппарате Gala – SONOACE 8800 (Ю. Корея).

Исходно на одной руке определялись внутрисосудный диаметр плечевой артерии (dПА) и её скоростные показатели кровотока, на другой - измерялось АД. Затем проксимальнее места локации накладывалась манжета сфигмоманометра, и в нее на 3 минуты нагнеталось давление на 50 мм рт.ст. выше исходного САД. После декомпрессии сосуда в изучаемом сегменте артерии создавалась так называемая реактивная гиперемия. Повторные измерения проводились через 30, 60 и 90 секунд и 5 минут после реперфузии. Реакция на усиление кровотока (Δd ПА) рассчитывалась как разница между диаметром плечевой артерии в каждый временной промежуток и исходным, выраженная в процентах. Нормальной принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от

исходного значения, меньший прирост или вазоконстрикция рассматриваются как эндотелиальная дисфункция [Vogel R.A., 1997].

Статистическая обработка результатов

Математическая обработка полученных материалов проводилась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ NCSS. Результаты представлены в виде M (средняя) $\pm \sigma$ (стандартное отклонение) или разницы средних и её 95% доверительного интервала - Δ . Возможная ошибка - менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Первый этап - исследование по типу «случай-контроль»

Наличие у молодых женщин первичной Аг сопровождается яркой клинической картиной, включающей доминирование жалоб астенического плана и проявлений вегетативного дисбаланса: плохой переносимостью душных помещений и длительного стояния, метеолабильностью, наличием дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу и вегетативных расстройств ($p < 0,004$ в сравнении с лицами контрольной группы).

Анализ наследственного фактора выявил у матерей пациенток основной группы существенное преобладание артериальной гипотензии в сопоставлении с матерями практически здоровых женщин ($p = 0,022$). В структуре перенесенных заболеваний у женщин с ПАг видное место занимают детские инфекции ($p = 0,050$), а также очаги хронической инфекции ($p = 0,019$) и их сочетания ($p = 0,018$). Как показало исследование, у лиц, перенесших в детстве инфекционные заболевания, наблюдаются более высокая чувствительность к гипоксии ($p < 0,025$) и более яркие проявления вегетативной дисфункции ($p < 0,028$).

Профиль качества жизни молодых женщин с ПАг, исследованный с помощью общего опросника SF-36, значительно отличается от такового у практически здоровых лиц того же пола и возраста (рис. 1). Пациентки

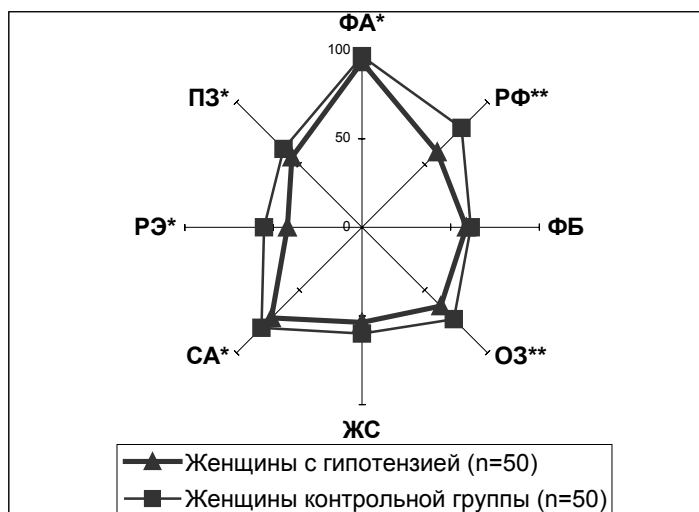


Рисунок 1. Профиль качества жизни в исследуемых группах

с гипотензией ниже оценивают состояние психического здоровья ($p=0,044$) и здоровья в целом ($p=0,003$). Более низкой воспринимают они свою физическую ($p=0,036$) и социальную ($p=0,042$) активность из-за больших ограничений повседневной деятельности физическими ($p=0,003$) и эмоциональными ($p=0,049$) проблемами.

По результатам анализа множественной регрессии, у пациенток основной группы положительное влияние на восприятие своего здоровья в целом оказывают количество эритроцитов ($\beta=62,305$; $p=0,015$) и уровни САД_{ср.} ($\beta=3,023$; $p=0,001$), тестостерона ($\beta=6,940$; $p=0,001$) и эстрадиола ($\beta=0,018$; $p=0,028$). Показатель жизнеспособности тем выше, чем больше уровни ДАД_{баз} ($\beta=2,360$; $p=0,001$) и тестостерона ($\beta=9,069$; $p=0,007$).

Показатели, полученные при анализе результатов САМАД у женщин с ПАг, следующие (табл. 1). Уровни САД_{ср.} в обследуемой группе оказался ниже нормальных значений по J.F. Staessen, уровни ДАД_{ср.} не отличались от нормальных, хотя почти у трети пациенток (31%) регистрировались низкие его показатели. Средние значения индекса времени гипотензии САД и ДАД в исследованной группе превышают таковые у женщин с нормальным уровнем АД, по данным Е.Н. Кушнарева (2000).

Таблица 1

Результаты САМАД у женщин с первичной Аг

| Показатель | Значения | | |
|---------------------------------|-------------|---------|---------|
| | Среднее | 95% LCL | 95% UCL |
| САД _{ср} , мм рт. ст. | 98,60±4,57 | 97,44 | 99,75 |
| ДАД _{ср} , мм рт. ст. | 64,55±4,27 | 63,47 | 65,62 |
| ИВг САД, % | 75,98±21,75 | 70,50 | 81,46 |
| ИВг ДАД, % | 45,29±31,34 | 37,40 | 53,18 |
| ВСАД, мм рт. ст. | 5,99±2,83 | 5,27 | 6,70 |
| ВДАД, мм рт. ст. | 5,0±2,06 | 4,48 | 5,52 |
| САД _{баз} , мм рт. ст. | 94,14±6,64 | 92,47 | 95,81 |
| ДАД _{баз} , мм рт. ст. | 61,95±7,06 | 60,18 | 63,73 |

Это указывает на стойкий характер Аг у пациенток. Низкие значения показателя вариабельности САД и ДАД у женщин с ПАг также могут отражать устойчивость и инертность процессов регуляции АД.

При изучении уровней липидов в обеих группах статистически достоверных различий не выявлено, их средние значения находятся в пределах нормы. Показатели, отражающие состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, также находятся в пределах нормальных значений (табл. 2). Содержание церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови у женщин основной группы оказалось существенно выше, чем у лиц с нормотензией ($p=0,000$). Уровень АОА у пациенток с ПАг был ниже, чем у женщин контрольной группы ($p=0,033$).

Таблица 2

Показатели системы ПОЛ-АОС в обеих группах

| Показатель | Исследуемые группы | | Р |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| | Женщины с гипотензией, n=44 | Женщины с нормотензией, n=40 | |
| МДА, моль/л×10 ⁻⁵ | 0,126±0,09 | 0,131±0,1 | нд |
| АОА, % | 30,5±19,56 | 38,43±15,61 | 0,033 |
| СОД, у.ед./г×%Нв×мин | 305,08±92,51 | 303,97±95,15 | нд |
| Церулоплазмин, мг% | 34,96±12,39 | 23,96±8,48 | 0,000 |

Параметры половых и гонадотропных гормонов сыворотки крови пациенток молодого возраста с первичной гипотензией и нормотензией статистически не отличаются друг от друга ($p>0,05$) и укладываются в рамки нормальных значений для женщин репродуктивного возраста.

По данным проведенного дуплексного сканирования, у всех обследованных женщин плечевая артерия визуализировалась хорошо, просветы сосудов были свободны, комплекс интима-медиа четко дифференцировался на слои без изменений эхогенности. Исходные диаметры ПА (dПА) у женщин обеих групп статистически не различались: у пациенток с ПАГ - $2,91\pm 0,21$ мм, у лиц контрольной группы - $2,86\pm 0,20$ мм ($p=0,413$).

Полученные в ходе пробы средние значения Δ dПА превышали 10%, эндотелийзависимая дилатация (ЭЗВД) плечевой артерии в обеих группах была достаточная (табл. 3). Однако у женщин с ПАГ регистрируется достоверно меньший прирост dПА на фоне реактивной гиперемии, чем в контрольной группе ($p<0,006$). К моменту окончания пробы (на 5-й минуте) степень изменения диаметра ПА в обеих группах одинакова ($p=0,271$). При проведении пробы максимальный прирост dПА у женщин основной группы составил $16,31\pm 4,47\%$, в контрольной группе – $20,02\pm 6,48\%$ ($p=0,009$).

Таблица 3

Динамика прироста dПА в ходе пробы с реактивной гиперемией (%)

| Исследуемые группы | Прирост диаметра ПА по секундам и минутам | | | |
|------------------------------|---|------------------|------------------|----------------|
| | 30 ^{''} | 60 ^{''} | 90 ^{''} | 5 ['] |
| Женщины с гипотензией, n=40 | 10,74±5,20 | 13,60±5,07 | 12,95±6,42 | 3,62±4,98 |
| Женщины с нормотензией, n=40 | 15,79±7,17 | 17,26±6,27 | 17,48±5,82 | 4,96±6,03 |
| P | 0,006 | 0,002 | 0,003 | 0,271 |

Для выявления параметров, имеющих наибольшую взаимосвязь с уровнем ЭЗВД, был проведен анализ множественной регрессии. В качестве зависимых переменных в анализ включали величину исходного dПА и

степень его прироста на фоне реактивной гиперемии, а в качестве независимых – уровни САД и ДАД, результаты САМАД, значения лабораторных показателей, половых гормонов.

В группе пациенток с ПАГ (табл. 4) исходный dПА имеет очень слабые связи только с уровнями половых гормонов: положительные – с эстрадиолом ($\beta=0,002$; $p=0,001$) и прогестероном ($\beta=0,004$; $p=0,000$) и отрицательную – с тестостероном ($\beta=-0,017$; $p=0,009$). Степень ЭЗВД на фоне

Таблица 4

Анализ степени взаимосвязи результатов пробы с реактивной гиперемией у женщин с гипотензией

| Клинические параметры | Показатели коэффициента регрессии (β) и их статистическая достоверность (p) | | | | |
|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | Исходный dПА | Δ dПА 30'' | Δ dПА 60'' | Δ dПА 90'' | Δ dПА Max |
| Результаты измерения АД и САМАД | | | | | |
| ДАД | нд | 0,564; 0,050 | 0,704; 0,035 | нд | нд |
| САД _{ср} | нд | нд | нд | 1,623; 0,033 | нд |
| Лабораторные показатели | | | | | |
| Эритроциты | нд | нд | 41,778; 0,000 | 50,320; 0,000 | 39,253; 0,000 |
| Лейкоциты | нд | нд | -4,132; 0,000 | -6,333; 0,003 | -5,054; 0,001 |
| МДА | нд | нд | -42,833; 0,008 | -106,810; 0,002 | -64,658; 0,004 |
| АОА | нд | нд | нд | нд | 0,102; 0,034 |
| Церулоплазмин | нд | нд | 0,223; 0,000 | 0,237; 0,013 | 0,210; 0,002 |
| Триглицериды | нд | нд | -0,046; 0,020 | нд | нд |
| Коэффициент атерогенности | нд | нд | -34,182; 0,000 | -43,553; 0,001 | -32,167; 0,000 |
| Половые гормоны | | | | | |
| Эстрадиол | 0,002; 0,001 | нд | 0,031; 0,001 | 0,018; 0,004 | 0,015; 0,008 |
| Прогестерон | 0,004; 0,000 | нд | 0,251; 0,003 | 0,096; 0,043 | нд |
| Тестостерон | -0,017; 0,009 | -4,007; 0,004 | нд | -2,422; 0,019 | -2,697; 0,012 |

реактивной гиперемии наиболее чувствительна к изменениям количества эритроцитов: с их ростом на одну единицу пророст dПА увеличивается на 41,78 единиц ($p=0,000$). Увеличение уровней МДА и КА приводит к уменьшению ЭЗВД на 42,83 ($p=0,008$) и 34,18 ($p=0,000$) единиц соответственно. Повышение же уровней ДАД, ЦП, эстрадиола и прогестерона приводит к росту значения ЭЗВД на 0,704 ($p=0,035$), 0,223 ($p=0,000$), 0,031 ($p=0,001$) и 0,251 ($p=0,003$) единицы соответственно, в то время как увеличение уровней тестостерона и лейкоцитов сказывается на ЭЗВД негативно: в этих случаях она снижается на четыре единицы ($p<0,004$).

В случае отягощенной по гипотензии наследственности (по линии матери) показатели ЭЗВД плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии у пациенток с ПАг регистрируются ниже ($p=0,029$ на 30'' и $p=0,039$ на 60''). Наличие у них очагов хронической инфекции сопровождается меньшим приростом dПА на 30'' пробы ($p=0,016$).

Достоверное влияние на степень ЭЗВД у лиц с нормотензией имеют ряд лабораторных показателей (табл. 5). С ростом на одну единицу

Таблица 5

Анализ степени взаимосвязи результатов пробы с реактивной гиперемией у практически здоровых женщин

| Клинические параметры | Показатели коэффициента регрессии (β) и их статистическая достоверность (p) | | | | |
|---------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | Исходный dПА | Δ dПА 30'' | Δ dПА 60'' | Δ dПА 90'' | Δ dПА Max |
| Лабораторные показатели | | | | | |
| Эритроциты | нд | 18,219; 0,018 | нд | нд | нд |
| Лейкоциты | нд | -3,163; 0,045 | нд | нд | нд |
| Тромбоциты | нд | нд | нд | 0,088; 0,011 | 0,086; 0,003 |
| Церулоплазмин | нд | 0,384; 0,044 | нд | нд | 0,434; 0,016 |
| Коэффициент атерогенности | нд | -9,543; 0,046 | нд | нд | нд |

количества эритроцитов и уровня церулоплазмينا прирост ПА увеличится на 18,22 ($p=0,018$) и 0,384 ($p=0,044$) единицы соответственно. Увеличение же количества лейкоцитов и значения КА на одну единицу приведет к снижению ЭЗВД на 3,16 ($p=0,045$) и 9,54 ($p=0,046$) единицы.

Полученные результаты у пациенток с ПАг, а также данные мировой литературы позволили нам предложить концепцию реализации негативно-го влияния Аг на эндотелий сосудов. В соответствии с этой концепцией, реализация под действием средовых факторов наследственно детерминированной несостоятельности нейрогуморального аппарата регуляции кровообращения проявляется развитием системной артериальной гипотензии. Недостаточное кровоснабжение тканей и органов приводит к их гипоксии и дефициту обеспеченности энергетических процессов, в том числе, в эндотелиоцитах. Одним из реализующих факторов выступают хронические очаговые инфекции, наличие которых в организме приводит к перманентной активации системного иммунного ответа. Выделяющиеся провоспалительные цитокины также оказывают негативное влияние на эндотелиоциты. Формирование в конечном итоге эндотелиальной дисфункции участвует в дальнейшей динамике кардиоваскулярного континуума.

Второй этап - результаты проспективных исследований

Исследование клинической эффективности препарата Геримакс

Алгоритм исследования клинической эффективности препарата Геримакс представлен на рисунке 2. Исходно женщины обеих групп статистически не различались по возрасту, наличию жалоб, уровням АД и показателям качества жизни в баллах ($p>0,05$). После рандомизации пациентки основной группы получали Геримакс на протяжении 60 дней по одной таблетке в утренние часы.

После приема препарата Геримакс молодые женщины с ПАг стали меньше предъявлять жалобы на головную боль, повышенную утомляемость и сонливость ($p<0,018$). Уровень САД после терапии составил

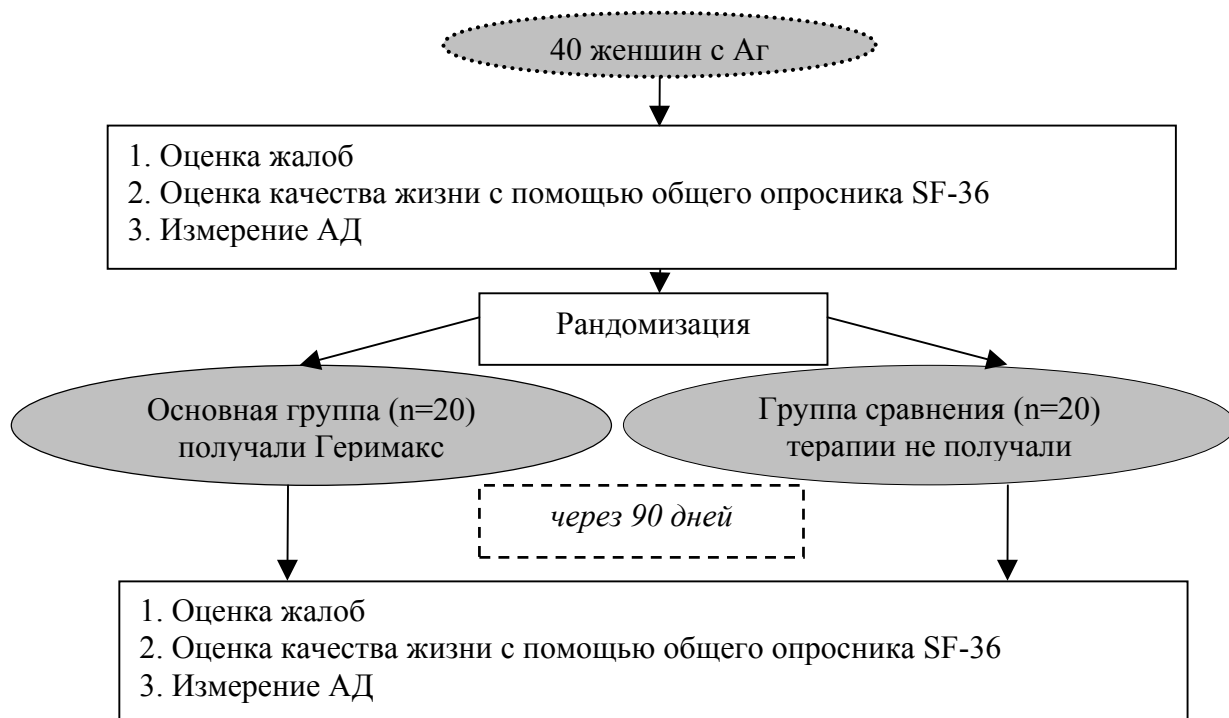


Рисунок 2. Схема исследования клинической эффективности препарата Геримакс

в основной группе – $100,75 \pm 4,67$ мм рт. ст., в группе сравнения – $97,25 \pm 4,99$ мм рт.ст. ($p=0,043$); уровень ДАД в основной группе - $61,95 \pm 4,57$ мм рт.ст. и $63,95 \pm 4,75$ мм рт.ст. в группе сравнения ($p=0,259$).

Показатели КЖ у женщин с ПАг после курсового приема препарата Геримакс следующие (рис. 3). Отмечается рост показателей жизнеспособности ($p=0,018$), физического ($p=0,000$) и психического ($p=0,032$) здоровья.

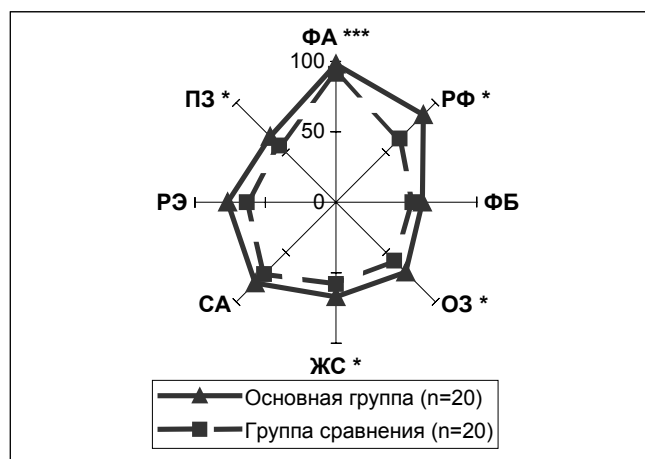


Рисунок 3. Профиль качества жизни после лечения

Их повседневную деятельность стали меньше ограничивать физические проблемы ($p=0,014$). В связи с этим уровень своего здоровья они оценивают выше ($p=0,011$), чем женщины группы сравнения, не получавшие терапии. Далее нами проведен сравнительный анализ показателей КЖ у женщин основной группы после лечения и у клинически здоровых лиц. Уровень физической активности (ФА) у пролеченных лиц с гипотензией оказался выше, чем у женщин с нормальным АД ($p=0,010$). Остальные показатели качества жизни у пациенток, получавших Геримакс, статистически не отличаются от таковых у клинически здоровых лиц.

Исследование эффективности препарата Геримакс Женьшень

Ход исследования клинической эффективности препарата Геримакс Женьшень отражен на рисунке 4. Исходно по клиническим показателям пациентки основной и группы сравнения статистически не отличались друг от друга ($p>0,05$).

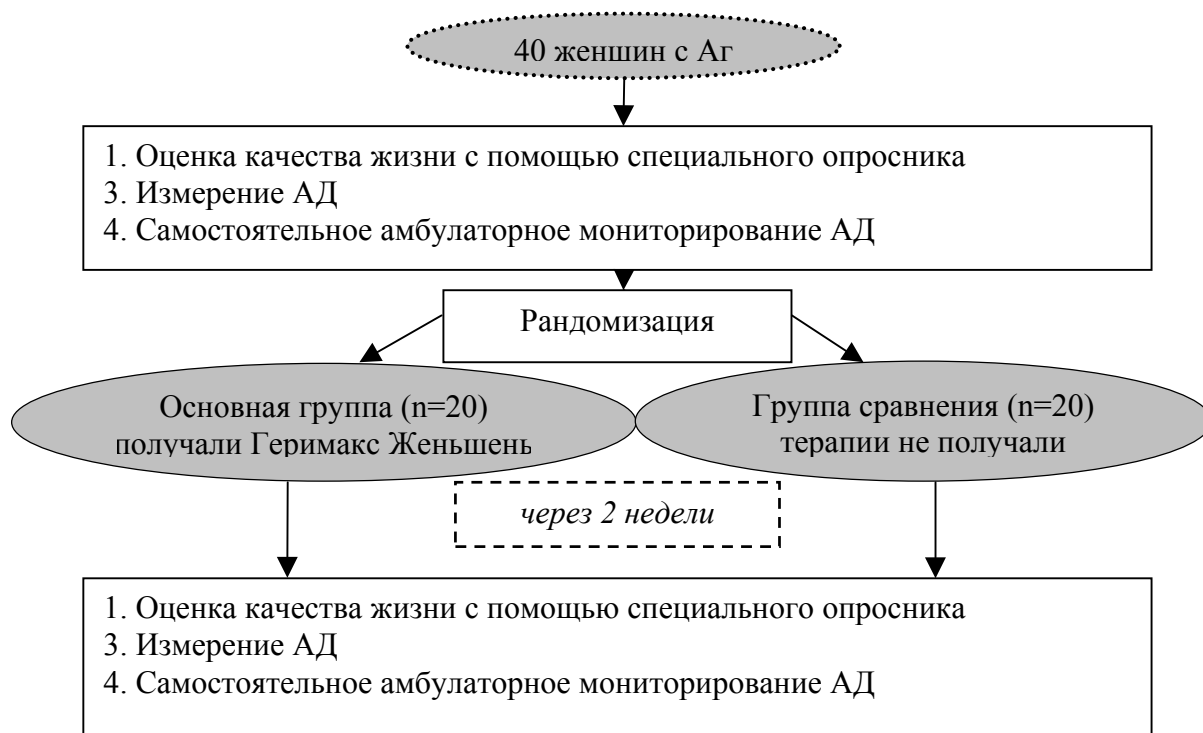


Рисунок 4. Схема исследования клинической эффективности препарата Геримакс Женьшень

После рандомизации пациентки основной группы получали Геримакс Женьшень на протяжении 14 дней по одной таблетке в утренние часы. После двухнедельного приема препарата у пациенток основной группы (табл. 6) повысился средний уровень САД ($p=0,005$). Анализ данных САМАД показал как повышение среднедневных уровней САД ($p=0,021$) и ДАД ($p=0,001$), так и улучшение профиля АД пациенток в дневное время: снижение ИВГ_{САД} ($p=0,007$) и ИВГ_{ДАД} ($p=0,001$).

Таблица 6

Результаты лечения пациенток с Аг препаратом Геримакс Женьшень

| Показатели характеристики | Исследуемые группы | | Δ | P |
|---------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|--------------|
| | Основная (n=20) | Сравнения (n=20) | | |
| САД, мм рт. ст. | 101,76±4,66 | 96,47±4,85 | 5,29 [1,97;8,62] | 0,005 |
| ДАД, мм рт. ст. | 64,41±3,91 | 62,59±4,35 | 1,82 [-1,06;4,71] | 0,163 |
| САД _{баз} , мм рт. ст. | 98,29±7,61 | 93,27±7,38 | 5,03 [-0,40;10,46] | 0,099 |
| ДАД _{баз} , мм рт. ст. | 65,35±5,88 | 61,73±5,38 | 3,62 [-0,47;7,71] | 0,071 |
| САД _{ср} , мм рт. ст. | 102,57±6,59 | 97,94±4,92 | 4,63 [0,57;8,70] | 0,021 |
| ДАД _{ср} , мм рт. ст. | 67,94±3,89 | 64,32±2,44 | 3,62 [1,35;5,88] | 0,001 |
| ВСАД, мм рт. ст. | 6,13±2,24 | 6,03±3,46 | 0,10 [-1,93;2,14] | 0,469 |
| ВДАД, мм рт. ст. | 3,94±1,57 | 5,55±2,47 | -1,61 [-3,05;-0,16] | 0,076 |
| ИВГ _{САД} , % | 48,62±29,93 | 78,17±24,79 | -29,55 [-48,75;-10,35] | 0,007 |
| ИВГ _{ДАД} , % | 21,55±27,70 | 47,60±20,16 | -26,05 [-42,97;-9,12] | 0,001 |

Положительная динамика АД у пациенток основной группы приводит к повышению работоспособности ($p=0,045$), их повседневную деятельность в меньшей степени ($p=0,012$) ограничивает физическое состояние (рис. 5 и 6). Нами выявлена достоверная зависимость работоспособности пациенток от уровня САД ($p=0,015$) и таких показателей САМАД, как ИВГ_{САД} ($p=0,017$) и ИВГ_{ДАД} ($p=0,000$).

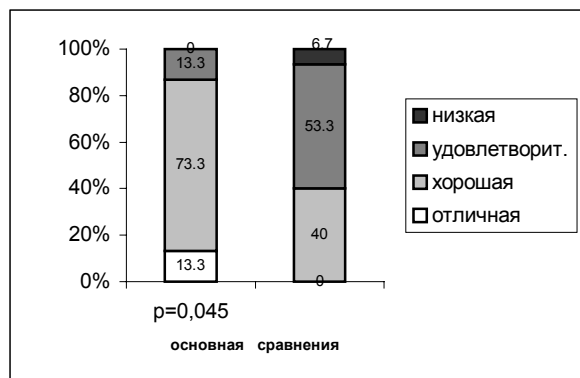


Рисунок 5. Оценка женщинами с ПАг работоспособности после лечения

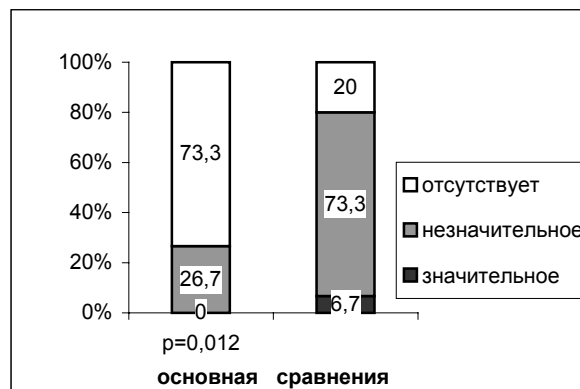


Рисунок 6. Оценка женщинами с ПАг степени ограничения деятельности физическим состоянием после лечения

ВЫВОДЫ

1. Высокие индексы гипотензии, низкие среднедневные уровни и меньшая вариабельность систолического и диастолического артериального давления, полученные при оценке результатов самостоятельного мониторинга АД, негативно отражаются на качестве жизни пациенток с первичной артериальной гипотензией.

2. Эндотелийзависимая вазодилатация у пациенток с первичной артериальной гипотензией достоверно ($p<0,006$) ниже, чем у лиц того же пола и возраста, имеющих нормальный уровень артериального давления.

3. На эндотелийзависимую вазодилатацию артерий у женщин с первичной артериальной гипотензией достоверно значимое положительное влияние оказывают уровни диастолического АД ($p=0,050$), церулоплазмينا ($p=0,000$), антиоксидантной активности крови ($p=0,034$), эстрадиола ($p=0,001$), а также количество эритроцитов ($p=0,000$).

4. Эндотелийзависимая вазодилатация артерий у женщин с первичной артериальной гипотензией отрицательно сопряжена с количеством лейкоцитов ($p=0,000$), уровнями малонового диальдегида ($p=0,008$) и тестостерона ($p=0,004$), значением коэффициента атерогенности ($p=0,000$).

5. Чувствительность эндотелия к изученным факторам кардиоваскулярного риска по данным регрессионного анализа выражена в большей степени у пациенток с ПАг (к 10 из 10), чем у женщин с нормальным уровнем артериального давления (к двум из 10).

6. Препараты Геримакс и Геримакс Женьшень позитивно влияют на уровень артериального давления и качество жизни у женщин с первичной артериальной гипотензией.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. В ходе диспансерных осмотров учащихся и работников бюджетной сферы активно выявлять лиц с Аг и устанавливать ее причину.

2. Обучать пациенток с первичной Аг методике проведения самостоятельного мониторинга АД для оценки показателей гемодинамики и контроля качества проводимых лечебных мероприятий.

3. Выявлять среди пациенток с первичной артериальной гипотензией группу риска на развитие дисфункции эндотелия и использовать для ее оценки дуплексное сканирование плечевой артерии.

4. Для коррекции АД и улучшения качества жизни у молодых женщин с первичной артериальной гипотензией использовать препараты Геримакс и Геримакс Женьшень.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ультразвуковая оценка структурно-функционального состояния стенки плечевой артерии у женщин-гипотоников с учетом фаз менструального цикла [Текст] / Т.А. Найданова, В.О. Копытова, Л.В. Березовская // Материалы 59-й межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». Екатеринбург, 21-22 апреля 2004 г. – Екатеринбург, 2004. – С. 48-50.
2. Артериальные гипотензии у женщин трудоспособного возраста [Текст] / С.А. Шардин, Л.В.Березовская, Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, Ю.Ф. Кузьмин. – Екатеринбург: Центр «Учебная книга», 2004. – 131 с.
3. Артериальная гипотензия у женщин: связь показателей антиоксидантной системы с сосудодвигательной функцией эндотелия в динамике менструального цикла [Текст] / Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, В.О. Копытова, В.В. Кочмашева, М.П. Караваева // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Томск, 12-14 октября 2004. – Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2004. – Т.3, №4. – С. 535.
4. Техника самостоятельного амбулаторного мониторинга артериального давления и его роль при артериальной гипотензии [Текст] / С.А. Шардин, Т.А. Найданова // Вестник ОКБ №1. – 2004. – №4. – С. 10-11.
5. Новое в лечении молодых женщин с артериальной гипотензией [Текст] / С.А. Шардин, Т.А. Найданова, Л.В. Березовская // Вестник ОКБ №1. – 2005. – №2. – С. 14-17.
6. Геримакс и качество жизни у молодых женщин с артериальной гипотензией [Текст] / Т.А. Найданова, Л.А. Шардина, С.А. Шардин, В.О. Копытова // Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 18-22 апреля 2005 г. – Москва, 2005. – С. 481.
7. Состояние перекисно-антиоксидантной системы у женщин репродуктивного возраста с артериальной гипотензией [Текст] / Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, М.П. Караваева // Вестник УГМА. – 2005. – Вып. 13. – С. 179-180.
8. Хроническая артериальная гипотензия: Метод. рекомендации для врачей [Текст] / С.А. Шардин, Л.В. Березовская, Л.А. Шардина, Т.А. Найданова. – Екатеринбург: Изд-е мед. службы ПУрВО МО РФ, 2005. – 47 с.
9. Артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие [Текст] / Л.А. Шардина, Н.С. Давыдова, Т.А. Найданова, С.А. Шардин, Ю.Ф. Кузьмин. – Екатеринбург: Изд-е УГМА, 2006. – 92 с.
10. Ультразвуковая оценка функционального состояния эндотелия у молодых женщин с первичной артериальной гипотензией [Текст] / В.В. Кочмашева, В.О. Копытова, Л.А. Шардина, Т.А. Найданова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – №3. – С. 95.

11. Возможности коррекции артериальной гипотензии у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Т.А. Найданова, Л.А. Шардина, Е.С. Епифанова, С.А. Шардин // Материалы Росс. национального конгресса кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям». Москва, 10-12 октября 2006г. – Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2006. – Т. 5, №6. – С. 254.
12. Качество жизни и уровень АД у женщин с первичной артериальной гипотензией на фоне терапии препаратом Геримакс женьшень [Текст] / Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, Е.С. Епифанова, С.А. Шардин // Материалы II съезда кардиологов Уральского Федерального округа. Екатеринбург, 14-15 февраля 2007 г. – Екатеринбург, 2007. – С. 272-273.
13. Первичная артериальная гипотензия у молодых женщин: особенности реактивности сосудистого эндотелия [Текст] / Л.А. Шардина, Т.А. Найданова, С.А. Шардин, В.О. Копытова, Е.А. Тихонина // Уральский медицинский журнал. - 2007. - №11. - С. 25-29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

dПА – диаметр плечевой артерии
 Аг – артериальная гипотензия
 АД – артериальное давление
 АОА – антиоксидантная активность
 ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления
 ВСАД – вариабельность систолического артериального давления
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ИВг_{ДАД} – индекс времени гипотензии диастолического АД
 ИВг_{САД} – индекс времени гипотензии систолического АД
 КА – коэффициент атерогенности
 КЖ – качество жизни
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МДА – малоновый диальдегид
 мм рт. ст. – миллиметров ртутного столба
 ОХС – общий холестерин
 ПА – плечевая артерия
 ПАг – первичная артериальная гипотензия
 САД – систолическое артериальное давление
 САМАД – самостоятельное амбулаторное мониторирование АД
 СОД - супероксиддисмутаза
 ТГ – триглицериды
 ЦП - церулоплазмин
 ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

НАЙДАНОВА

Татьяна Анатольевна

**ПЕРВИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ У МОЛОДЫХ
ЖЕНЩИН: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ГЕРИМАКС®**

(14.00.06 – кардиология)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 31.08.2007г.

