

## **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) С ВЫСОКОЙ ТРОПНОСТЬЮ К ТКАНЕВОМУ (ЭНДОТЕЛИАЛЬНОМУ) АПФ ЯВЛЯЮТСЯ ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**А. И. Инжутова**

*Красноярская государственная медицинская академия*

Приводится сравнительный анализ влияния периндоприла и эналаприла на клинико-лабораторные показатели больных гипертонической болезнью, осложненной острым нарушением мозгового кровообращения.

*Ключевые слова:* гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс.

## **INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME WITH HIGH TROPISM TO TISSUE (ENDOTHELIAL) ACE ARE DRUGS OF CHOICE IN HYPERTENSION COMPLICATED BY ACUTE LESION OF CEREBRAL CIRCULATION**

**A. I. Inzhutova**

The paper offers a comparative analysis of perindopril and enalapril effect on clinical and laboratory findings in patients with hypertension complicated by acute lesion of cerebral circulation.

*Key words:* essential hypertension, ischemic stroke, endothelial dysfunction, oxidative stress.

Большинство ученых рассматривают гипертоническую болезнь как основной этиологический фактор развития острого нарушения мозгового кровообращения [2, 6]. В России ежегодно инсульт развивается в среднем у 400000 человек. По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, артериальная гипертония диагностируется у 78,2 % всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения [4].

В связи с тем, что эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим звеном гипертонической болезни, значительное количество современных научно-исследовательских работ направлено на поиск эффективных препаратов, оказывающих терапевтическое воздействие на дисфункцию эндотелия [5], а значит и снижающих риск развития осложненных форм гипертонической болезни. В многоцентровых доказательных исследованиях выявлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) вместе с гипотензивным действием обладают органопротективными свойствами. Это объясняется снижением продукции ангиотензина и секреции альдостерона под влиянием этой группы препаратов, увеличением образования брадикинина и уменьшением ренин-зависимого ремоделирования мелких и резистивных артерий. Кроме того, было показано, что ингибиторы АПФ улучшают эластические характеристики крупных артерий, нормализуют нарушенную эндотелиальную функцию [3]. В эксперименте у крыс со спонтанной гипертонией и склонностью к возникновению инсульта ингибитор АПФ периндоприл

уменьшал выраженность ремоделирования артериол головного мозга. Также препарат ускорял восстановление эндотелия сосудов у кроликов после повреждения его баллоном. Защитное действие периндоприла на сосуды головного мозга может быть связано с его воздействием на процессы окислительного стресса, образование молекул адгезии, противовоспалительных цитокинов [1]. Важным этапом в изучении потенциала ингибиторов АПФ стали результаты исследования PROGRESS, в котором терапия периндоприлом привела к снижению риска развития повторного мозгового инсульта на 28 % у больных с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Оценить динамику клинико-лабораторных показателей состояния пациентов, страдающих гипертонической болезнью, осложненной острым ишемическим инсультом, во время стационарного лечения под воздействием ингибиторов АПФ с различным сродством к тканевому (эндотелиальному) ангиотензинпревращающему ферменту.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основную группу обследуемых составили пациенты обоего пола, страдающие гипертонической болезнью, осложненной ишемическим острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в возрасте от 25 до 65 лет. Контрольную группу составили больные неосложненной гипертонической болезнью соответствующего возрастного-полового состава, об-

следованные амбулаторно. Из исследования были исключены пациенты, имеющие сопутствующую тяжелую или острую патологию, приводящую к вазоконстрикции или развитию окислительного стресса. Все больные основной группы были рандомизированы на 2 группы двойным слепым методом: группа 1 (58 человек) — пациенты, получавшие в ходе стационарного лечения ингибитор АПФ с низким сродством к эндотелиальной ренин-анготензин-альдостероновой системе (РААС) (эналаприл); группа 2 (52 человека) — пациенты, получавшие в ходе стационарного лечения ингибитор АПФ с высокой аффинностью к эндотелиальной РААС (периндоприл). Забор периферической венозной крови производили на первые и 20-е сутки госпитализации в объеме 10 мл.

Лабораторные показатели оценивались на первые и 20-е сутки госпитализации: степень реактивного ответа, содержание слущенных эндотелиоцитов, титр sPECAM-1 (human sPECAM-1 ELISA, Bender Med Systems GmbH, Vienna, Austria). Также на первые сутки госпитализации всем больным проводился забор крови на липидный спектр.

Нами были оценены клинические параметры на первые, 20-е сутки госпитализации, через 1 год после стационарного лечения: достижение цифр артериального давления (не выше «высокого нормального» по ВОЗ); восстановление неврологических функций. Через 1 год после стационарного лечения у повторно обследуемых больных выявляли частоту возникновения повторных сердечно-сосудистых катастроф, летальных исходов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 6 for Windows с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что значительное число пациентов (40 %), страдающих гипертонической болезнью, осложненной острым ишемическим инсультом, на первые сутки госпитализации имели высокие цифры артериального давления (САД > 18 мм рт. ст., ДАД > 100 мм рт. ст.). При этом большинство пациентов страдали гипертонической болезнью в течение 2—5 лет (38,49 %), в течение 6—10 лет (30,91 %). Больные с III стадией гипертонической болезни до возникновения настоящего ОНМК составили 55,37 %; II стадией — 41,08 %. Таким образом, наибольший процент пациентов имели длительный гипертонический анамнез и возникновение ОНМК на фоне высокого артериального давления, что подтверждает необходимость комплексного подхода к лечению больных ОНМК. Вместе с тем нами выявлено неадекватное догоспитальное лечение пациентов. Так, регулярную догоспитальную терапию получали только 29,18 % пациентов. Большинство больных принимали сердеч-

но-сосудистые препараты по потребности (то есть, когда были выражены симптомы: головная боль, головокружение, сердцебиение и другие) — 62,87 % пациентов; не были информированы о необходимости регулярного контроля артериального давления, что объясняет низкий процент пациентов, осуществлявших контроль цифр артериального давления — менее 40 % обследованных больных (табл. 1)

Таблица 1

### Распределение пациентов в группах по исследованному признаку, %, $M \pm m$

Исследуемая группа	Контроль АД	Постоянное лечение	Прием препаратов по потребности	Частые стрессы	Метеочувствительность
Группа 1	31,04 ± 6,13	27,59 ± 5,92	60,35 ± 6,48	72,41 ± 5,92	63,79 ± 6,37
Группа 2	34,62 ± 6,66	30,77 ± 6,46	65,39 ± 6,66	80,77 ± 5,52	69,23 ± 6,46
Контрольная группа	100 ± 0	100 ± 0	0	60,00 ± 6,99	54,00 ± 7,12

Нами выявлено, что в анамнезе у 24,01 % обследованных пациентов было острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда диагностировался у 8,26 % пациентов. Это указывает на связь эндотелиальной дисфункции, гипертонической болезни и риска возникновения осложненной гипертонической болезни. Возможность наследственного характера развития дисфункции эндотелия подтверждается высоким процентом (42,34 %) пациентов, имеющихотяженный сердечно-сосудистый анамнез. В группе 2 выявлен достоверно больший процент пациентов, у которых за время стационарного лечения достигнуты оптимальные цифры артериального давления (92,31 %), положительная динамика восстановления неврологического статуса через 7 дней госпитализации (84,62 %) и восстановление неврологических функций к 20-м суткам госпитализации (82,69 %). В группе 1 все эти показатели были на 20—30 % ниже.

Дислипидемия, гиперхолестеринемия диагностировались у 79,84 % обследуемых пациентов; нарушение в системе гемостаза с гиперкоагуляцией и гиперфибриногенемией — у 89,92 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2

### Распределение пациентов с дислипидемией и гиперкоагуляцией, %, $M \pm m$

Исследуемый показатель	Группа 1	Группа 2	Контрольная группа
Дислипидемия	82,76 ± 5,00	76,92 ± 5,89	42,00 ± 7,05
Гиперкоагуляция	91,38 ± 3,72	88,46 ± 4,47	28,00 ± 6,41

Для определения степени реактивного ответа на основании собственных клинических наблюдений и экспериментальных данных нами была разработана шкала, основанная на показателях количества лейкоцитов и уровня СОЭ по развернутому анализу крови (табл. 3).

Таблица 3

## Показатели степени выраженности реактивного ответа организма пациентов

Определяемый параметр	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	норма	До 10	10–12	>12
СОЭ мм/час	норма	15–19 (муж.) 20–24 (жен.)	20–30 (муж.) 25–30(жен.)	>30

Распределение пациентов по степени реактивного ответа при поступлении не носило выраженной тенденции к преобладанию той или иной степени реактивного ответа, в то время как при выписке у большинства пациентов отмечалась первая степень реактивного ответа. При этом на 20-е сутки госпитализации в группе 2 отмечено преобладание пациентов с 1-й и 2-й степенью реактивного ответа по сравнению с группой 1. В контрольной группе у всех пациентов была первая степень реактивного ответа. Наибольшая степень реактивного ответа на первые и 20-е сутки госпитализации наблюдалась у пациентов с сочетанной дислипидемией и гиперкоагуляцией, что было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Также достоверно высокие показатели выраженности степени реактивного ответа выявлены в группе пациентов с изолированной гиперкоагуляцией. В контрольной группе наибольшая степень реактивного ответа была у пациентов с сочетанной дислипидемией и гиперкоагуляцией, что статистически недостоверно.

В данном исследовании было обнаружено, что на первые сутки госпитализации титр молекул клеточной адгезии (sPЕСАМ-1) в плазме периферической крови больных основных групп по сравнению с контрольной был на 14,11 % больше. В то же время пациенты, не страдающие гипертонической болезнью, имели низкие уровни концентрации sPЕСАМ-1 в плазме периферической крови, что составило разницу с больными, страдающими гипертонической болезнью, 97,61 %. Нами было отмечено значимое снижение уровня sPЕСАМ-1 (на 35,23 %) у больных, получавших периндоприл, по сравнению с пациентами, не получавшими периндоприл (на 16,56 %). Это указывает на улучшение функционирования эндотелия и снижение сопряженных с ишемией и эндотелиальной дисфункцией патологических процессов (в том числе, стабилизацию клеточных мембран не только эндотелиоцитов, но и клеток крови) под действием периндоприла (рис.).

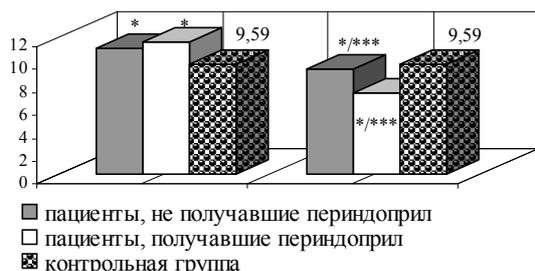


Рис. Титр sPЕСАМ-1 в плазме периферической крови пациентов на 1-е и 20-е сутки госпитализации (нг/мл)

Мы выявили преобладание содержания слущенных эндотелиоцитов в периферической крови больных гипертонической болезнью, осложненной ОНМК по ишемическому типу, в 6—10 раз по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов, получавших периндоприл, содержание в периферической крови слущенных эндотелиоцитов на 20-е сутки госпитализации было на 88 % меньше по сравнению с исходными данными против снижения на 58 % в группе пациентов, не получавших периндоприл. При этом в группе пациентов, получавших периндоприл, содержание слущенных эндотелиоцитов в периферической крови на 20-е сутки госпитализации достоверно не отличалось от контрольной группы. В группе пациентов, не получавших периндоприл, показатели содержания слущенных эндотелиоцитов были достоверно в 2,74 раза выше показателей контрольной группы (табл. 4).

Таблица 4

## Динамика изменения содержания слущенных эндотелиоцитов в периферической крови пациентов

Исследованный параметр	Количество эндотелиоцитов на 100 лимфоцитов, $M \pm m$				
	Группа 1 1 сутки	Группа 1 20 сутки	Группа 2 1 сутки	Группа 2 20 сутки	Контрольная группа
Слущенные эндотелиоциты	10,11 $\pm 0,58^{*/***}$	4,22 $\pm 0,74^*$	15,54 $\pm 0,49^{*/***}$	1,89 $\pm 0,13^{**}$	1,54 $\pm 0,15$

\* Достоверно по отношению к контрольной группе,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверно по отношению к группе 1,  $p < 0,05$ ; \*\*\* достоверно между подгруппами внутри группы,  $p < 0,05$ .

При повторном обследовании пациентов через год нами выявлено, что уровень артериального давления был не выше 139/89 мм рт. ст. у значительно большего процента больных в группе пациентов, получавших стационарно периндоприл. Также именно в этой группе пациентов с меньшей частотой регистрировались отдаленные последствия ОНМК и сердечно-сосудистые катастрофы. Выявлено, что повторное ОНМК развилось у 2,56 % пациентов, получавших периндоприл стационарно, и у 21,95 % пациентов, не получавших периндоприл стационарно. К тому же в группе пациентов, не получавших периндоприл стационарно, зафиксировано 4 летальных исхода. Для сравнения: в группе пациентов, получавших периндоприл стационарно, летальных исходов в течение 1 года после стационарного лечения не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, раннее воздействие ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента с высокой тропностью к тканевому (эндотелиальному) АПФ на эндотелиальную дисфункцию и причины ее патогенеза имеет решающее значение в снижении риска развития отдаленных последствий осложненных форм гипертонической болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев, О. М., Ощепкова Е. В. // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 72. — № 9. — С. 1—6.
2. Кобалава Ж. Д. // Труды Российского научного форума с международным участием «Кардиология 2000». — М., 2000. — С. 144—154.
3. Маколкин В. И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4. — № 5. — С. 66—70.
4. Шнайдер Н. А., Кононова Л. И., Виноградова Т. Е. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 2. — С. 18—22.

5. Bell D. M., Johus T. E., Lopez L. M. // Ann Pharmacoter. — 1998. — № 32. — P. 459—470.
6. Chalmers, J., MacMahon S., Anderson C., et al. // Second ed. — London, 2000. — 129 p.

## Контактная информация

**Инжутова Алена Ивановна** — аспирант Красноярской государственной медицинской академии, врач-кардиолог МУЗ ГП №14 г.Красноярска, e-mail: ivan@telesputnik.net

УДК 618.11-006.6

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ РИСКА РЕЦИДИВА ОВАРИАЛЬНОГО РАКА ПО ДАННЫМ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

**Е. В. Новичков**

*Кировская государственная медицинская академия*

На материале 120 больных изучена квантитетрическая и иммуногистохимическая характеристика первичных опухолей овариального рака с высоким риском возобновления опухолевого роста в сопоставлении с неоплазмами этой локализации без рецидива. Установлено, что рецидивирующие серозные карциномы яичника при сопоставлении с неоплазмами этого органа без повторного ракового роста имеют меньшие размеры клеток, но большее ядерно-клеточное соотношение. Выявлены морфометрические критерии раннего (до 6 месяцев) и позднего повторного опухолевого роста. Иммуногистохимические параметры (mt p53, PCNA) позволяют достоверно прогнозировать развитие рецидива серозного рака женских гонад.

*Ключевые слова:* овариальный рак, рецидив опухоли, морфометрия, иммуногистохимическое исследование.

## DEFINING RISK DEGREE OF OVARIAN CANCER RECURRENCES USING MORPHOMETRICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF A PRIMARY TUMOR

**Ye. V. Novichkov**

Quantimetrical and immunohistochemical characteristics of ovarian cancer with high risk of relapse compared with ovarian carcinoma without recurrences were studied on operative and biopsy material from 120 patients. It was established that serous ovarian carcinoma with high risk of tumor relapse had a lesser cellular size, but a higher nuclear-cellular ratio. Morphometrical criteria of early cancer relapse (up to 6 months) and late recurrences of tumor growth were detected. Immunohistochemical parameters (mt p53, PCNA) allow a reliable prediction of relapse of serous ovarian cancer.

*Key words:* ovarian cancer, recurrent tumor, morphometry, immunohistochemical analysis.

Вся сложность проблемы рака яичников заключается в особенностях этиологии и патогенеза опухолей этого органа, в уникальности самой эндокринной природы яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. В структуре заболеваемости раком женских гениталий злокачественные опухоли яичников во многих странах мира стабильно занимают второе место после рака шейки матки и первое — по показателю смертности [3]. Ежегодно в мире регистрируется 166 тысяч злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них, в России — 11,7 тыс. и 7,3 тыс. соответственно [1]. В клинических рекомендациях по лечению распространен-

ного рака яичников [7] в настоящее время нет факторов, которые могли бы быть однозначно использованы при выборе специфической терапии. По заключению Р. В. Орловой (2000), формирование стандартов лечения карцином яичника представляется крайне затруднительным для клиницистов, поскольку в большинстве случаев формулировка минимальных стандартов лечения проводится с учетом, в основном, клинических факторов прогноза без сопоставления их с биологической особенностью рака этой локализации [4]. Последний факт обуславливает снижение эффекта от проводимой комбинированной терапии и способствует развитию рецидивов. Термин «реци-