На правах рукописи

ГОРЯЧЕВА
Анна Александровна

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕБНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

05.13.01 – Системный анализ, управление и обработка информации (медицинские науки)

14.00.51 – Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Тула – 2007

Работа выполнена на кафедре терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета повышения квалификации ГОУ ВПО «Смоленской медицинской академии» и на кафедре внутренних болезней медицинского факультета ГОУ ВПО «Тульского государственного университета».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Милягин Виктор Артемьевич**

доктор медицинских наук, профессор **Хадарцев Александр Агубечирович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Зарубина Татьяна Васильевна,** ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» (Москва)

Доктор медицинских наук, профессор **Субботина Татьяна Игоревна,** ГОУ ВПО «Тульский государственный университет» (Тула)

Доктор медицинских наук, профессор **Михайлова Анна Андреевна** ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова» (Москва)

Ведущая организация: ГУ НИИ нормальной физиологии РАМН им. П.К. Анохина.

Защита состоится «___» _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.271.06 при Тульском государственном университете по адресу: г. Тула, ул. Болдина, д. 128.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Тульского государственного университета по адресу: 300600, г. Тула, пр-т Ленина, 92.

Автореферат разослан «_____» _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **А.З. Гусейнов**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех индустриально развитых странах. По данным Центра профилактической медицины, в России артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 41,6 % женщин старше 18 лет и у 39,2 % мужчин (Гогин Е.Е., 2003).

Описаны клинико-патогенетические особенности АГ (Мультановский Б.Л., 2005; Pierdominico S. et al., 1997). Определена значимость обмена серотонина в генезе АГ (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2003; Бойцов С.А., 2004).

АГ нуждается в системных аналитических исследованиях, поскольку затрагивает деятельность многих функциональных систем (ФС) организма. Имеются сведения о применении таких системных подходов к диагностике и лечению АГ (Судаков К.В., 1998; Киркина Н.Ю., 2002; Купеев В.Г., 2003; Еськов В.М., 2003, 2006; Еськов В.М. и соавт., 2007).

Известны эффекты гипотензивных препаратов (*ингибиторов АПФ, β-блокаторов, антагонистов кальция*), в т.ч. при их сочетании (Стрюк Р.И., 2001; Мацкевич С.Ю., 2002; Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2004; Мычка В.Б., Чазова И.Е., 2006; Галяутдинова А.Ю. и соавт., 2007; Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., 2007; Ferrari M., 1997; Nargeot J., Lori P., Richard S., 1997; Herlitz J., Dellborg M. et al., 2001). Известны положительные эффекты *милдроната* при воздействии на миокардиальную цитопротекцию и энергетический метаболизм (Шахнович Р.М., 2000; Маколкин В.И., Осадчий К.К., 2004).

Внешнее управление деятельностью ФС предполагает системное разноуровневое воздействие на организм человека (Хадарцев А.А., Фризен В.Э., 1999). Исследованы системные биологические эффекты фитопрепаратов и определены возможности *лазерофореза* биологически активных веществ, лекарственных препаратов (Купеев В.Г., 2000, 2004; Демушкина И.Г., 2004; Валентинов Б.Г., 2005; Купеев В.Г., Купеева Е.В., 2005; Краюхин А.В., 2005; Наумова Э.М., 2005, 2007; Рязанова Е.А., 2007).

Контроль эффективности восстановительных мероприятий осуществляется комплексом лабораторных и инструментальных исследований с достаточной степенью достоверности, в т.ч. методами лазерной доплеровской флоуметрии, интегральной реографии, определением коэффициента активности синтоксических программ адаптации и др. (Коротков К.Г., 1995; Морозов В.Н. и соавт., 2002; Хадарцев А.А. и соавт., 2003; Борисова О.Н., 2004; Бехтерева Т.Л., 2004; Смирнова И.Е., 2005; Хижняк Л.Н., 2007).

Не установлены закономерности формирования АГ при исходно различном вегетативном статусе, в том числе при курении. Не установлены гемодинамические и мембранопротекторные свойства ряда гипотензивных препаратов, оптимумы их сочетания. Нет достаточных сведений об использовании фитолазерофореза (ФЛФ) и милдроната при АГ. Не выявлены системные эффекты нарастающих доз вводимых извне медиаторов вегетативных реакций, не установлена возможность предупреждения адренергических реакций фитоэкдистероном.

Цель исследования. Теоретически обосновать и экспериментально подтвердить значимость исходного состояния вегетативной нервной системы (ВНС), окислительной и антиокислительной, свертывающей и противосвертывающей, иммунной систем, как компонентов системы управления, на осуществление лечебно-восстановительных мероприятий при АГ.

В соответствии с целью определены следующие **задачи**:

1. Экспериментально установить ответные реакции биологических систем на введение различных доз медиаторов вегетативных реакций (*серотонина, адреналина*), в т.ч. при их совместном применении, определить возможность коррекции адренергических эффектов синтоксином *фитоэкдистероном*.

2. Оценить состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности при ЭАГ, в т.ч. при курении.

3. Оценить влияние ингибитора АПФ *капотена* и комбинированного препарата «*Логимакс*» на показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики и на качество жизни при АГ.

4. Установить особенности применения *β*-адреноблокаторов при АГ, реноваскулярной гипертензии. Дать оценку влияния *анаприлина* и *бисопролола (конкора)* на стабилизацию мембран клеток, окисление холестерина, показатели гемодинамики и ремоделирования левого желудочка.

5. Выявить значимость гемодинамических эффектов антагонистов кальция (*нифедипина, дилтиазема, амлодипина*) и определить их мембранопротекторные свойства, а также зависимость эффекта от исходного типа гемодинамики, в т.ч. при сочетании ЭАГ и ишемической болезни сердца (ИБС).

6. Определить возможность использования *милдроната* при сочетании ЭАГ с миокардиодистрофией и нитратов (*нитроглицерина, нитросорбита и моночинкве*) при сочетании АГ с ИБС.

7. Установить корригирующие возможности *ФЛФ* в лечении АГ.

Научная новизна. Впервые в эксперименте при введении в нарастающих дозах *адреналина, серотонина*, их сочетания, а также *адреналина* на фоне *фитоэкдистерона*, установлены закономерности ответных реакций различных систем (медиаторной, окислительной и антиокислительной, свертывающей и противосвертывающей и иммунной). Доказан *синтоксический* эффект (активация парасимпатической нервной системы, антиокислительной, противосвертывающей активности и иммуносупрессия) при воздействии малых доз *адреналина и серотонина* и *кататоксический* эффект воздействия их больших доз (активация симпатической нервной системы, супрессия антиокислительной и противосвертывающей систем).

Впервые показан эффект профилактики адренергических (*кататоксических*) реакций при разнодозовом введении *адреналина* синтоксином *фитоэкдистероном*.

Установлены особенности гемодинамических эффектов ряда гипотензивных препаратов – позитивное влияние *логимакса* на центральную и внутрисердечную гемодинамику; отрицательные эффекты *нифедипина*: учащение сердечных сокращений, увеличение МОС, повышение систолического артериального давления (САД); улучшение показателей центральной гемодинамики *конкором (бисопрололом)*.

Выявлено, что совместное введение экзогенных *адреналина и серотонина* не увеличивают степень отрицательного отклика ФС организма животных.

Доказана фазность активности вегетативной системы в зависимости от возраста и длительности существования АГ, заключающаяся в развитии адренергических (*кататоксических*) реакций в старших возрастных группах, при длительном наличии АГ и курении в анамнезе, нормализация вегетативного баланса при использовании *милдроната, нитратов*.

Установлены особенности применения гипотензивных средств, в т.ч. при различной исходной вегетативной регуляции, их мембранопротекторные свойства.

Определены системные эффекты *ФЛФ* в восстановительном лечении АГ.

Научно-практическая значимость исследования. Выявленные в эксперименте закономерности разнодозового введения *серотонина, адреналина* и обеих препаратов совместно существенно дополняют теорию формирования *синтоксических* и *кататоксических* программ адаптации. Эти же экспериментальные данные объясняют неоднозначность, но унифицированность ответной реакции систем на введение экзогенных *кататоксинов*, обеспечивающих в малых дозах *синтоксический* эффект.

Возможность коррекции неблагоприятного влияния кататоксинов (*адреналина*) введением синтоксинов (*фитоэкдистерона*) является базой для клинического использования синтоксинов при профилактике *кататоксических* эффектов.

Установленная фазность активности ВНС и результаты их коррекции гипотензивными препаратами значимы для теоретических разработок и клинической практики при проведении дифференцированного лечения.

Выявленные мембранопротекторные свойства ряда гипотензивных препаратов, зависимость их активности от состояния ВНС, значимы при осуществлении гипотензивной терапии, проведении ФЛФ.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследований используются в работе сотрудников ГУП ТО НИИ новых медицинских технологий (г. Тула), в педагогическом процессе на кафедре внутренних болезней ГОУ ВПО «Тульский государственный университет», ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», Смоленской областной клинической больнице, Смоленском областном клиническом госпитале для ветеранов войн.

Апробация материалов работы. Основные результаты работы доложены на 24 научно-практических конференциях, конгрессах, съездах, из них на 7 Международных и 6 Российских: Международной научно-практической конференции «Экология и здоровье детей России» (Смоленск, 2000); VII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2000); Международной научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития экологической обстановки в бассейне реки Днепр и великих рек Центральной части России» (Смоленск, 2001); Четвертой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» (Москва, 2002); IV Всероссийском съезде специалистов лечебной физкультуры и спортивной медицины (Ростов-на-Дону, 2002); Ежегодной Всероссийской конференции общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность’ 2002» (Москва, 2002); Международной научно-практической конференции (Смоленск, 2003); Пятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» (Москва, 2003); 5-го Российском научном форуме «Кардиология 2003» (Москва, 2003); I межвузовской научно-практической конференции «Методологические и медико-психологические аспекты здорового образа жизни» (Смоленск, 2003); Шестой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» (Москва, 2004); I Национальной научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2004); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, 2004); Российском национальном конгрессе кардиологов (Томск,

2004); Научно-практической конференции «Роль лесов в стабилизации экологической обстановки и состояния здоровья населения в бассейнах Днепра, Волги и Западной Двины» (Смоленск, 2004); Научно-практической конференции, посвященной 20-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» «Актуальные проблемы клинической медицины» (Смоленск, 2004); V Межрегиональной научно-практической конференции кардиологов центрального федерального округа России «Стабильная ИБС: особые клинические ситуации. Тактика врача» (Воронеж, 2005); II Национальной научно-практической конференции с международным участием «Теория и практика оздоровления населения России» (Ижевск, 2005); Седьмой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» (Москва, 2005); III Всероссийской научно-практической конференции «Методологические и медико-психологические аспекты здоровья и здорового образа жизни» (Смоленск, 2005); International Congress « Hypertension – from Korotkov to present days» (Saint-Petersburg, 2005); Международной научно-практической конференции «Физическая культура и спорт – основополагающий фактор воспитания здорового образа жизни, укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний» (Смоленск, 2006); VIII Всероссийской научно-практической конференции по функциональной диагностике «Технологии функциональной диагностики в современной клинической практике» (Москва, 2007); Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины» (Смоленск, 2007).

Работа апробирована на совместном заседании кафедры внутренних болезней Тульского государственного университета и Ученого совета ГУП НИИ новых медицинских технологий (2007).

Публикации. По материалам исследований опубликовано 68 печатных работ, из них 4 монографии, 37 статей, из которых 9 в рекомендованных ВАК России журналах, 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации. Диссертация имеет общепринятую структуру, состоит из введения; пяти глав, в которых представлен обзор литературы, объект и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение; заключения; выводов; практических рекомендаций; списка литературы; приложения. Работа изложена на 278 страницах, иллюстрирована 64 таблицами и 40 рисунками. Список литературы представлен 185 источниками (117 отечественных и 68 зарубежных авторов).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Имеются закономерные системные ответы организма на введение нарастающих доз экзогенного *адреналина, серотонина*, обеих этих препаратов, в том числе профилактические эффекты *фитоэкдистерона*, оптимизирующие катехоламиновое (*кататоксическое*) влияние *адреналина*.
2. Исходное состояние ВНС определяет эффективность гипотензивных препаратов, обладающих различными мембранопротекторными свойствами.
3. Существуют значимые особенности применения гипотензивных (в том числе комбинированных) лекарственных средств.
4. Имеется фазность активности ВНС в зависимости от возраста пациента, курения в анамнезе, длительности АГ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Объект исследования

1.1. Экспериментальный объект исследования

Всего в эксперименте задействовано 230 экспериментальных животных (крыс) весом 190–210 грамм, у которых исследовалось состояние антиокислительного, противосвертывающего и иммунного потенциалов крови, а также обмен биологически активных аминов по общепринятым методикам.

Серотонин вводился внутрибрюшинно 25 мкг, 50 мкг, 250 мкг и 500 мкг на 100 г веса тела. Все группы по 10 животных, всего – 50.

Адреналин – 0,00000001 мкг, 0,1 мкг, 10 мкг, 50 мкг, 300 мкг на 100 г веса тела внутрибрюшинно. Все группы по 10 животных, всего – 60.

После введения в боковой желудочек мозга *фитоэкдистерона* 10 мкг/100 г массы тела, 50 животным вводился адреналин внутрибрюшинно (0,1, 10, 50 и 300 мкг/100 г массы тела). Контрольная группа – 10 животных. Всего – 60 животных.

Сочетанное внутрибрюшинное введение *серотонина* (25, 50, 250, 250 и 500 мкг/100 г масы тела) и *адреналина* (0,00000001, 0,1, 10, 50, 300 мкг/100 г массы тела) осуществлено 50 животным, кроме того контрольная группа – 10 животных. Всего – 60.

1.2. Клинический объект исследования

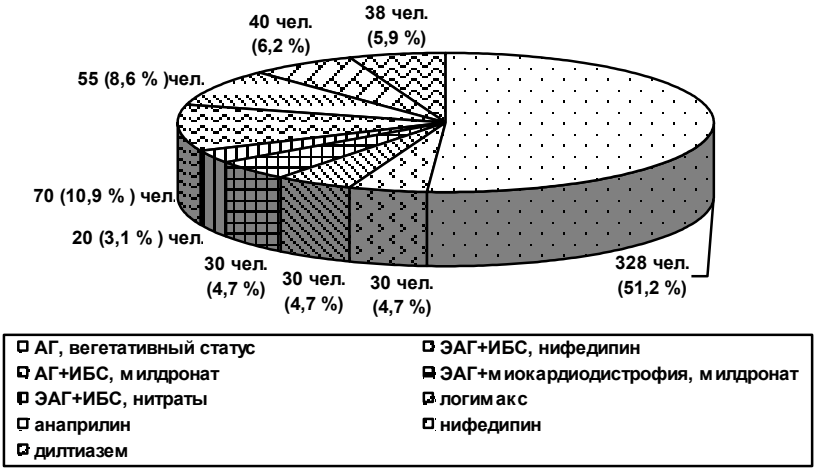


Рис. 1. Клинические объекты исследования (n = 641)

2. Методы исследования и коррекции

2.1. Общеклинические и инструментальные методы

Общеклинические исследования включали: сбор анамнеза, результаты объективного обследования, применение лабораторных, инструментальных и функциональных методов диагностики (электрокардиография).

2.2. Лабораторные, биохимические методы

2.2.1. Система свертывания и противосвертывания: концентрацию фибриногена в мкмоль/л, растворимого фибрина в мкмоль/л, продуктов деградации фибрина в нмоль/л, гепарина в Е/мл, антитромбина III в %, концентрацию α2-макроглобулина в мкмоль/л, α1-антитрипсина в мкмоль/л.

2.2.2. Окислительная и антиокислительная активность: исследовали концентрацию малонового диальдегида (МДА) в мкмоль/л, общую антиокислительную активность крови (АОА) в %.

2.2.3. Гормоны и медиаторы: *Серотонин* в мкмоль/л, *кортизол* в нмоль/л, *ацетилхолин* в нмоль/л, *адреналин* в нмоль/л, *норадреналин* в нмоль/л – определяли флуориометрическим методом.

2.2.4. Коэффициент активности программ адаптации (КАСПА) рассчитывался по методике, описанной в (Морозов В.Н., 1999):

$$КАСПА = \frac{C_{СТ} + A_{AT-III} + A_{AOA} + C_{CD8+}}{C_{АД} + C_{\alpha_2-МГ} + C_{МДА} + C_{CD4+}}$$

где $C_{СТ}$ – концентрация серотонина в крови (%); A_{AT-III} – активность антитромбина III (%); A_{AOA} – общая антиокислительная активность плазмы; C_{CD8+} – концентрация Т-супрессоров (%); $C_{АД}$ – концентрация адреналина крови (%); $C_{\alpha2-МГ}$ – концентрация α_2-макроглобулина (%); $C_{МДА}$ – концентрация малонового диальдегида (%); C_{CD4+} – концентрация Т-хелперов (%).

Биохимические показатели измерялись на анализаторе FP-901 фирмы «Labsystems» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), а также стандартными наборами реактивов фирмы «Lahema» (Чехия). Кровь для исследований забиралась из локтевой вены в количестве 9 мл и смешивалась с 1,0 мл 3,8 % лимоннокислого натрия, центрифугировалась при 1500 об/мин 10 минут. В плазме исследовали следующие биохимические показатели: время рекальцификации плазмы; концентрация фибриногена; растворимый фибрин; концентрация гепарина; активность антитромбина III; активность плазмина; концентрация гидроперекиси липидов; концентрация малонового диальдегида; общая антиокислительная активность плазмы; активность каталазы; концентрация восстановленного глютамина; активность глютатионпероксидазы; определение глютатиона; активность супероксиддисмутазы; кортизол и кортизон определялся сатурационным анализом; адреналин, норадреналин, серотонин флюорометрическим методом; гормоны щитовидной железы методом сатурационного анализа; определение пировино-

градной и молочной кислот энзимным методом; определение ГАМК; определение жиров и их фракций по унифицированным методикам; концентрация α-2-макроглобулина и α-1-антитрипсина по методам, описанным в методических рекомендациях к соответствующим наборам реактивов.

2.3. Исследование параметров центральной гемодинамики методом тетраполярной грудной реографии

Исследование центральной гемодинамики проводилось методом тетраполярной грудной реографии по Kubicek в модификации Ю.Т. Пушкаря.

Рассчитывались следующие показатели: $ПТ = (Вес^{0,725} \times Рост^{0,423}) \times \times 0,007184$, где ПТ – площадь тела; $СДД = (САД – ДАД) \times 0,427 + ДАД$, где СДД – среднее динамическое давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.).

Ударный объем рассчитывался по формуле А.А. Кедрова:

$УО = УСК \times L^2/Z^2 \times A \times T$, где УО – ударный объем (мл); УСК – удельное сопротивление крови, равное 140 Ом/см^3; L – расстояние между электродами в см; Z –базовый импеданс реографа в Ом; А – амплитуда дифференцированной реограммы в точке быстрого кровенаполнения; T – период изгнания в с.

$МО = УО \times ЧСС / 1000$, где УО – ударный объем кровообращения (л/мин); ЧСС – частота сердечных сокращений.

$СИ = МО / ПТ$, где СИ – сердечный индекс (л/мин*м^2); МО – минутный объем; ПТ – площадь тела.

$ОПСС = 80 \times СДД / МО$, где ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление (дин*с/см$^{-5}$); СДД – среднее динамическое давление; МО – минутный объем.

2.4. Исследование показателей периферической гемодинамики методом тетраполярной реоплетизмографии пальца

Периферическое вазодилатирующее действие антагонистов кальция оценивали с помощью тетраполярной реоплетизмографии пальца. Как известно, эта методика относится к числу неинвазивных, безопасных и удобных для пациента.

Рассчитывались следующие показатели: $ДИ = И / А \times 100\%$, где ДИ – дикротический индекс (%); И – отношение амплитуды на уровне инцизуры; А – максимальная амплитуда реографической волны.

$A = A_t / H$, где А – амплитуда волны «А» (Ом/сек); A_t – амплитуда первой положительной волны дифференцированной реограммы, измеренная от изолинии до вершины для каждого момента времени t; H – амплитуда калибровочного импульса при величине импульса 1 Ом/сек.

2.5. Определение вегетативного гомеостаза и регуляторных механизмов сердечной деятельности методом кардиоинтервалографии

Для оценки состояния вегетативного гомеостаза и регуляторных систем сердечного ритма использовалась *кардиоинтервалография* (КИГ), основанная на математическом анализе ритма сердца. Этот метод является информативным, неинвазивным, безопасным и удобным для пациента. Регистрация 150 последовательных кардиоциклов и последующая обработка результатов производилась на автоматизированном диагностическом кардиокомплексе «КАД-03» (г. Тверь, Россия).

При анализе кардиоинтервалограмм расчитывались следующие показатели: мода (Мо), амплитуда моды (АМо), вариационный размах (ΔХ), индекс напряжения (ИН). Индекс напряжения рассчитывали по формуле, предложенной Р.М. Баевским: $ИН = АМо / 2 \times Мо \times \Delta X$, где ИН – индекс напряжения (ус.ед.); АМо – амплитуда моды; Мо – мода; ΔX – вариационный размах.

2.6. Оценка коронарного кровотока методом ЭКГ-картирования

Состояние коронарного кровотока у больных с артериальной гипертензией, ИБС, миокардиодистрофией оценивалось методом ЭКГ-картирования, которое относится к методам последовательной *электрокардиотопографии* (ЭКТГ). В частности, определялись: *T*-индекс, характеризующий количество отведений с отрицательными зубцами *T* (*n*-*T*); *ST*-индекс (*n ST*), отражающий количество отведений с депрессией сегмента *ST*; Σ(-*T*) и Σ(*ST*) – показатели, характеризующие суммарную амплитуду отрицательного зубца *T* и суммарное отклонение сегмента *ST* от изолинии. Регистрация множественных ЭКГ-отведений и обработка результатов осуществлялась с помощью диагностического кардиокомплекса «КАД-03» (г. Тверь, Россия) с набором электродов для ЭКТГ-90 и ЭКТГ-70.

2.7. Эхокардиографическое исследование сердца

Всем больным проводилось ЭхоКГ обследование на аппарате «Sonos-2500» фирмы Helett Packard (США). При ЭхоКГ в М-режиме измерялись следующие показатели:

1. Переднезадний размер левого предсердия в конце диастолы (ЛП, см), норма до 4,0 см.
2. Конечный диастолический размер левого желудочка (КДР) – расстояние между левым контуром межжелудочковой перегородки и поверхностью эндокарда задней стенки на уровне зубца RЭКГ (нормальные значения 3,9–5,6 см).
3. Конечный систолический размер левого желудочка – минимальное расстояние между стенками левого желудочка (ЛЖ) в месте наибольшего сближения задней стенки и межжелудочковой перегородки. Если пик сокращения задней стенки желудочка не совпадал с пиком движения межжелудочковой перегородки, расстояние между ними измерялось не по диагонали, а строго по вертикали (нормальные значения 2,5–3,8 см).
4. Толщина межжелудочковой перегородки ($ТМЖП_д$, см) в конце диастолы: между левым и правым контурами МЖП на уровне зубца *R* ЭКГ (нормальные значения 0,7–1,1 см).

5. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ$_д$) в конце диастолы – расстояние от эндокардиальной до эпикардиальной поверхностей задней стенки на уровне зубца *R* ЭКГ (нормальные значения 0,7–1,1 см).

Рассчитывались следующие показатели:

1. Фракция выброса (ФВ, %) (норма 55–75 %): $ФВ = УО / КДО \times 100$.

2. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле Американской ассоциации эхокардиографии, модифицированной R. Devereux et al. (1986): $ММЛЖ = 0{,}8 \times (1{,}04 \times [(КДР + ТМЖП_д + ТЗС_д)^3 - КДР^3] + 0{,}6)$.

3. Индекс ММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, согласно стандартной номограмме (норма для мужчин до 134 г/м^2, для женщин до 110 г/м^2).

2.8. Лазерная допплеровская флоуметрия

Микроциркуляцию крови исследовали с помощью отечественного прибора ЛАКК-01, производимого НПП «Лазма» (длина волны лазерного излучения 0,63 мкм, мощность лазерного излучения до 0,5 мВт). Прибор разрешен к применению в медицинской практике (Протокол № 1 Комиссии по клинико-диагностическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике МЗ МП РФ от 13.01.93 г., рег. номер 18/2-164-93).

2.9. Компьютерная термография

Дистанционная компьютерная термография (КТ) проводилась с помощью отечественного тепловизора «ИРТИС-2000». Пространственное разрешение используемых систем составляло 320х240 элементов на кадр, что с учетом оптики, позволяло регистрировать события с абсолютным пространственным разрешением до 30 мкм.

2.10. Фитолазерофорез

ФЛФ проводился лазерными аппаратами типа:

– «Адепт» с частотой 80–100 Гц, длиной волны 0,85–0,63 мкм при помощи сводного световода, дающего возможность сочетать лазерное излучение с длиной волны 0,85 мкм в импульсном режиме с частотой 80–100 Гц с одного канала аппарата и непрерывное лазерное излучение с длиной волны 0,63 мкм второго канала, причем мощность излучения на выходе из световода 1 канала – 20–25 мВт, 2 канала – 3–5 мВт. Время облучения 3 мин, количество точек за 1 сеанс – 10–12;

– «Матрикс» (Регистрационное удостоверение ФС 022а2005/2906-06 от 09.02.06 до 09.02.11 гг.; Сертификат соответствия РОСС RU/АИ11.В00381).

3. Статистическая обработка

Обработка результатов исследований проведена с оценкой различий по методу Стьюдента (Excel 7.0), корреляционный и регрессивный анализ с помощью пакета статистических программ «Statgraphics 2.6» (Сергиенко В.И., Бондарева И.Б., 2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Ответные реакции биологических систем на разнодозовое введение синтоксинов и кататоксинов

1.1. Медиаторы вегетативных реакций

1.1.1. При введении серотонина

Введение экзогенного *серотонина* в малых дозах (25–50 мкг/100 г веса тела) вызывает подъем *в гипоталамусе* ГАМК, умеренное снижение ацетилхолина и норадреналина. При повышении дозы экзогенного *серотонина* до 250–500 мкг/100 г веса тела достоверно увеличивается ацетилхолин, снижается норадреналин и ГАМК.

В то же время *в крови* на малых дозах достоверно увеличивается содержание ацетилхолина (снижающееся при действии больших доз), умеренно снижается содержание адреналина, норадреналина, серотонина, кортизола, которые на больших дозах возвращаются к исходному уровню, значительно превышая его (табл. 1).

Таким образом, регистрируется участие серотонина (экзогенного), как регулятора вазоконстрикторных реакций. В малых дозах он инспирирует дилатацию (по механизму обратной связи) – *синтоксический* эффект. В больших дозах – обеспечивает прямой вазоконстрикторный *кататоксический* эффект.

Таблица 1

Медиаторы вегетативных реакций при введении серотонина

(M±m, n = 50)

Показатели	Исходное состояние (контроль) (n_1 = 10)	Введение серотонина 25 мкг/ 100 гр веса тела (n_2 = 10)	Введение серотонина 50 мкг/ 100 гр веса тела (n_3 = 10)	Введение серотонина 250 мкг/ 100 гр веса тела (n_4 = 10)	Введение серотонина 500 мкг/ 100 гр веса тела (n_5 = 10)
Ацетилхолин в гипоталамусе, нмоль/г	8,6±0,10	7,4± 0,31*	7,7±0,10	9,5±0,15*	11,8±0,14*
Норадреналин в гипоталамусе, нмоль/г	0,59± 0,02	0,60± 0,03	0,64±0,02	0,42±0,03*	0,45±0,03*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	420,0±12,5	620,0±12,2*	600,0±12,4*	370,0±14,8*	319,0±15,8*
Ацетилхолин крови, нмоль/л	95,6± 2,51	167,0±4,29*	152,0±3,63*	81,0±1,51*	68,5±3,4*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	1,15±0,17*	1,20±0,14*	2,45±0,10	5,50±0,25*
Норадреналин крови, нмоль/л	4,15±0,25	2,82±0,31	2,9±0,13*	4,20±0,12	8,2±0,18*
Серотонин крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,23± 0,03*	0,30±0,05	0,47±0,01	0,66±0,03*
Кортизол, нмоль/л	58,8±3,25	46,4± 3,52*	40,0±3,14*	85,8±3,14*	107,6±9,62*

Примечание: * – $p < 0,05$

Таблица 2

Медиаторы вегетативных реакций при введении адреналина

(M±m, n = 60)

Показатели	Контроль ($n_1 = 10$)	0,00000001 мкг адреналина ($n_2 = 10$)	(0,1мкг/ 100 гр массы тела) адреналина ($n_3 = 10$)	(10 мкг/ 100 гр массы тела) адреналина ($n_4 = 10$)	(50 мкг/ 100 гр массы тела) адреналина ($n_5 = 10$)	(300 мкг/ 100 гр массы тела) адреналина ($n_6 = 10$)
Концентрация АХ в гипоталамусе, нмоль/г	8,6±0,16	9,0±0,20	9,0±0,12	6,5±0,15*	4,8±0,12*	3,2±1,13*
Концентрация НА в гипоталамусе, нмоль/г	0,59±0,02	0,55±0,02	0,50±0,03	0,64±0,04*	0,85±0,03*	0,32±0,01*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	410,0±13,7	405,0±10,9	400,0±11,9	370,0±14,8*	219,0±15,8*	270,0±14,3*
Ацетилхолин крови, нмоль/л	95,6±2,50	100,0±5,14	92,0±1,76	81,0±1,42*	68,5±7,4*	46,5±4,84*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	1,60±0,15	1,50±0,11	2,45±0,14	3,34±0,11*	10,9±0,47*
Норадреналин крови, нмоль/л	4,15±0,25	4,10±0,28	4,0±0,18	4,80±0,15*	5,89±0,15*	9,18±0,79*
Серотонин крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,40±0,03	0,42±0,01	0,30±0,01*	0,16±0,03*	0,11±0,05*
Кортизол, нмоль/л	58,8±3,25	59,4±4,13	60,0±2,43	71,8±1,65*	87,8±2,84*	142,4±1,38*

При введении адреналина исследовались ответные реакции на введение 0,00000001 мкг, 0,1 мкг, 10 мкг, 50 мкг и 300 мкг на 100 г. массы тела животного. Содержание ацетилхолина в гипоталамусе начало достоверно изменяться в сторону уменьшения с дозы в 10 мкг. Норадреналин в *гипоталамусе* увеличился при введении 10 и 50 мкг/100 г массы тела, но при дозе 300 мкг/100 г массы тела – уменьшился почти в 2 раза, видимо за счет включения механизмов обратной связи. ГАМК в гипоталамусе уменьшался при дозах 10 и 50 мкг/100 г массы тела и стабилизировался при дозе 300 мкг/100 г массы тела.

В *крови* – прогрессирующее падение в 2 раза содержания ацетилхолина, и рост адреналина почти в 10 раз, увеличение норадреналина в 2 раза при дозе 300 мкг/100 г массы тела. Отмечается на этой же дозе рост кортизола более чем в 2 раза (табл. 2).

1.1.3. При введении адреналина с фитоэкдистероном

В *гипоталамусе* на фоне введения *фитоэкдистерона* отмечается снижение ацетилхолина, прогрессирующее увеличение норадреналина и ГАМК.

В *крови* – умеренное снижение ацетилхолина, серотонина, при мало достоверной динамике адреналина, количество которого (при малых дозировках экзогенного адреналина) – даже уменьшается (табл. 3, рис. 2).

Имеется существенный защитный *синтоксический* эффект фонового введения фитоэкдистерона, предупреждающего патологические эффекты адреналина, вводимого извне даже в больших дозах.

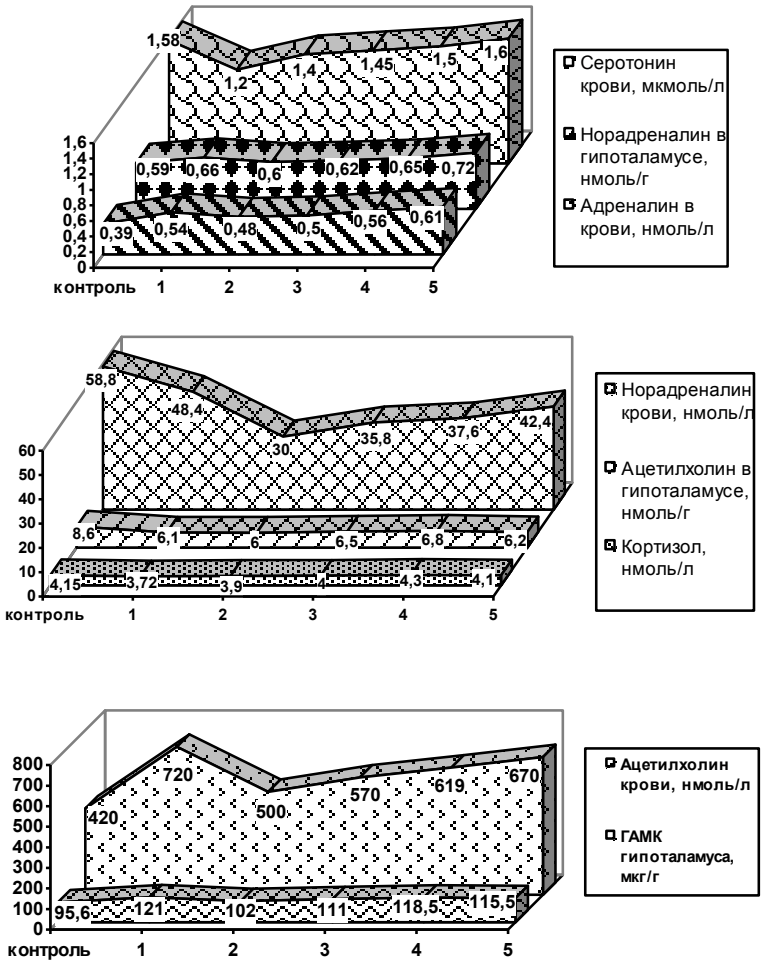
Таблица 3

Медиаторы вегетативных реакций при введении адреналина с фитоэкдистероном

(M±m, n = 60)

Показатели	Контроль (n_1 = 10)	Введение фитоэкдистерона 10 мкг/100 гр. (n_2 = 10)	(0,1 мкг/100 г массы тела) адреналина (n_3 = 10)	(10 мкг/100 г массы тела) адреналина (n_4 = 10)	(50 мкг/100 г массы тела) адреналина (n_5 = 10)	(300 мкг/100 г массы тела) адреналина (n_6 = 10)
Ацетилхолин в гипоталамусе, нмоль/г	8,6±0,10	6,1±0,29*	6,0±0,10	6,5±0,13*	6,8±0,11*	6,2±1,14*
Норадреналин в гипоталамусе, нмоль/г	0,59±0,02	0,66±0,02	0,60±0,03	0,62±0,04*	0,65±0,03*	0,72±0,01*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	420,0±125	720,0±14,*	500,0±13,4	570,0±17,8*	619,0±13,8*	670,0±15,3*
Ацетилхолин крови, нмоль/л	95,6±2,51	121,0±1,63*	102,0±1,53	111,0±1,51*	118,5±8,4*	115,5±4,64*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	1,20±0,08	1,40±0,13	1,45±0,12	1,50±0,15*	1,60±0,34*
Норадреналин крови, нмоль/л	4,15±0,25	3,72±0,11	3,9±0,15	4,00±0,13*	4,3±0,14*	4,1±0,63*
Серотонин крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,54±0,02*	0,48±0,01	0,50±0,01*	0,56±0,03*	0,61±0,05*
Кортизол, нмоль/л	58,8±3,25	48,4±1,32*	30,0±2,13	35,8±1,18*	37,6±1,72*	42,4±1,28*

Примечание: * – $p < 0,05$



Примечание: **0 – контроль (n_1 = 10);**
1 – введение в/б фитоэкдистерона 10 мкг/100 г массы тела (n_2 = 10);
2 – введение адреналина 0,1 мкг/100 г массы тела (n_3 = 10);
3 – введение адреналина 10 мкг/100 г массы тела (n_4 = 10);
4 – введение адреналина 50 мкг/100 г массы тела (n_5 = 10);
5 – введение адреналина 300 мкг/100 г массы тела (n_6 = 10)

Рис. 2. Медиаторы вегетативных реакций при введении адреналина с фитоэкдистероном

1.1.4. При введении адреналина и серотонина

Таблица 4

Медиаторы вегетативных реакций при введении адреналина и серотонина

(M±m, n = 60)

Показатели	Контроль (n_1 = 10)	0,000000001 мкг/100 г адреналина + серотонина 25 мкг/100 г веса тела (n_2 = 10)	0,1 мкг/100 г адреналина + серотонина 50 мкг/100 г массы тела (n_3 = 10)	10 мкг/100 г адреналина + серотонина 250 мкг/100 г массы тела (n_4 = 10)	50 мкг/100 г адреналина + серотонина 250 мкг/100 г массы тела (n_5 = 10)	300 мкг/100 г адреналина + серотонина 500мкг/100 г массы тела (n_6 = 10)
АХ в гипоталамусе, нмоль/г	8,6±0,16	7,9± 0,21*	8,7±0,13	10,5±0,14*	4,0±0,15*	3,1±1,16*
НА в гипоталамусе, нмоль/г	0,59±0,02	0,63±0,02	0,68±0,01	0,48±0,02*	0,65±0,04*	0,42±0,03*
ГАМК гипоталамуса, мкг/г	410,0±13,7	670,0±16,2*	650,0±19,4*	470,0±10,8*	209,0±11,8*	290,0±17,3*
Ацетилхолин крови, нмоль/л	95,6±2,50	174,0±5,49*	162,0±4,55*	81,0±1,68*	58,5±5,32*	36,7±3,64*
Адреналин в крови, нмоль/л	1,58±0,13	1,05±0,18*	1,10±0,12*	2,79±0,12*	3,95±0,17*	11,6±0,53*
Норадреналин крови, нмоль/л	4,15±0,25	2,22±0,41*	3,2±0,14*	4,24±0,16	6,84±0,17*	9,88±0,65*
Серотонин крови, мкмоль/л	0,39±0,02	0,27± 0,02*	0,35±0,07	0,57±0,01*	0,14±0,01*	0,10±0,02*
Кортизол, нмоль/л	58,8±3,25	44,4± 2,22*	41,0±2,15*	89,6±3,54*	107,4±4,24*	152,0±5,78*

Примечание: * – $p < 0,05$

В *гипоталамусе* – концентрация ацетилхолина повышается на дозе адреналина 10 мкг/100 г веса тела и серотонина 250 мкг/100 г веса тела, снижаясь на больших дозах. Такую же динамику претерпевал адреналин и ГАМК.

В *крови* – на малых дозах экзогенного введения адреналина и серотонина достоверно увеличивается ацетилхолин, интенсивно снижаясь на больших дозах. Умеренное снижение адреналина, кортизола и норадреналина на больших дозах сменяется достоверным увеличением их концентрации. А концентрация серотонина, увеличившись на дозе экзогенного введения 10 мкг/100 г веса тела адреналина + 250 мкг/100 г веса тела серотонина, достоверно падает на больших дозах (табл. 4).

Можно констатировать малодозовый синтоксический эффект суммарного применения препаратов и кататоксический эффект больших доз.

1.2. Окислительный и антиокислительный статус

1.2.1. При введении серотонина. Окислительный и антиокислительный статус при разнодозовом введении серотонина подчиняется тем же закономерностям, что и при действии на медиаторы вегетативных реакций; малые дозы (25–50 мкг/100 г) увеличивают антиокислительный потенциал, а большие (250–500 мкг/100 г) – уменьшают, увеличивая окислительную активность плазмы крови.

1.2.2. При введении адреналина. Прослеживается падение содержания лактата умеренное при дозе адреналина 0,1 мкг и 10 мкг на 100 г с ростом его при дозах 50–300 мкг/100 г. На этих же дозах отмечается рост малонового диальдегида и СЖК, глюкозы и гидроперекисей. На этих же дозах – заметное падение антиокислительной активности плазмы в % и каталазы крови. Адреналиновые эффекты более выражены, чем серотониновые и, соответственно, более выражен кататоксический эффект.

1.2.3. При введении адреналина с фитоэкдистероном. Окислительный и антиокислительный статус при введении адреналина на фоне фитоэкдистерона характеризуется отсутствием выраженных колебаний показателей, что объясняется предупредительным эффектом фитоэкдистерона, как синтоксина, и купированием эффектов адреналина, синтоксическим вариантом формирования программ адаптации.

1.2.4. При введении адреналина и серотонина. Отмечен сходный эффект с показателями при введении одного адреналина – рост лактата, МДА, СЖК, глюкозы, перекисей, снижение АОА плазмы крови, каталазы крови. То есть при совместном введении преобладает кататоксический эффект адреналина на антиокислительные процессы.

1.3. Системы свертывания и противосвертывания

1.3.1. При введении серотонина. Реакция системы свертывания и антисвертывания на введение серотонина реагирует ростом α_2-макроглобулина на больших дозах, концентрации гепарина на малых дозах и угнетение на больших, рост на больших дозах растворимого фибрина, α_1-антитрипсина, антитромбина III, время свертывания крови. В то же время активность плазмина и концентрация ПДФ при введении 250 мкг/100 г существенно уменьшаются, давая достоверные пики подъема при введении 500 мкг/100 г. Однако, активация синтоксических программ адаптации, выражающихся в стимуляции антисвертывающих механизмов имеет место.

1.3.2. При введении адреналина. Системы свертывания и противосвертывания при введении адреналина откликается повышением содержания α_2-макроглобулина и α_1-антитрипсина на дозах 10–50 мкг/100 г веса тела, и резким изменением их содержания при дозе 300 мкг/100 г веса тела, медленным снижением концентрации гепарина и умеренным подъемом растворимого фибрина. Ожидаемое значительное уменьшение времени свертывания крови по мере роста дозы наступает, но при введении 300 мкг/100 г веса тела увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с исходным показателем, при значительном подъеме ПДФ, снижении антитромбина III, фибриногена. Активность плазмина уменьшается при дозах 50 мкг/100 г веса тела, при дозе 300 мкг/100 г

веса тела резко увеличивается. Такая динамика может свидетельствовать о формировании синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

1.3.3. При введении адреналина с фитоэкдистероном. При сочетании введения адреналина и фитоэкдистерона – умеренное снижение α_2-макроглобулина при малых дозах адреналина и возвратом к исходному показателю при введении 300 мкг/100 г. Отмечается увеличение концентрации гепарина на фоне фитоэкдистерона и повышение его исходных значений, несмотря на возрастание дозы вводимого извне адреналина. Нет роста растворимого фибриногена. Отмечается умеренное увеличение α_1-антитрипсина без падения его содержания на дозе 300 мкг/100 г веса, нет также достоверного повышения активности плазмина. Не отмечено резкого падения времени свертывния крови, стабильно повышающего исходный показатель даже на больших дозах экзогенного адреналина. Отмечается стабильное содержание антитромбина III – свыше 90 %. Нет выраженного роста ПДФ.

1.3.4. При введении адреналина и серотонина. Свертывающие и противосвертывающие системы при совместном введении серотонина и адреналина также мало отличаются от моновведения адреналина.

1.4. Иммунный статус

1.4.1. При введении серотонина. Показатели гуморального иммунитета при введении серотонина изменяются в сторону увеличения *IgA* и *IgG* (особенно!), при уменьшении *IgM*, что соответствует синтоксической активности.

1.4.2. При введении адреналина. Иммунный статус при введении адреналина характеризуется нарастанием *IgG, IgA* вплоть до дозы 50 мкг/100 г массы тела с резким падением при дозе 300 мкг/100 массы тела и медленным незначительным снижением *IgM*.

1.4.3. При введении адреналина с фитоэкдистероном. Иммунный статус при введении адреналина на фоне фитоэкдистерона характеризуется отсутствием резкого падения содержания *IgG* на дозе адреналина 300 мкг/100 г, отсутствием такого же снижения *IgA* и *IgM*, что соответствует значительной активации синтоксических механизмов адаптации, профилактирующих симпатоадреналовые эффекты.

1.4.4. При введении адреналина и серотонина. Иммунный статус при одновременном введении адреналина и серотонина имеет тот же профиль, что и при введении одного адреналина.

2. Медикаментозное воздействие при ЭАГ

2.1. Вегетативная нервная система и АГ, влияние курения

При проведении математического анализа ритма сердца было выявлено: Мо, характеризующая гуморальный канал регуляции, в среднем составила 0,86±0,01; АМ, определяющая состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) – 47,2±1,21 %; ΔX, отражающий уровень активности парасимпатического звена ВНС – 0,17±0,05; ИН, информирующий

о напряжении компенсаторных механизмов организма и уровне функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма составил в среднем 238,9±13,02 усл. ед.

Нами была проанализирована зависимость показателей КИГ, САД и ДАД от возраста больных АГ и длительности заболевания. Отмечено возрастание АМо на 7,6 % у больных 30–39 лет по сравнению с возрастной категорией 20–29 лет ($p < 0,05$). У пациентов старше 40 и 50 лет АМо увеличилась на 18,9 % и 35,1 % соответственно ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Аналогичная динамика была характерна и для ИН: с увеличением возраста больных показатель возрастал на 8,7 % у пациентов 30–39 лет и на 36,7 % и 72,3 % в возрастных группах старше 40 и 50 лет соответственно ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Активность парасимпатического звена, напротив, снижалась с увеличением возраста пациентов, о чем свидетельствует уменьшение ΔX на 10,2 % у больных до 39 лет и на 25,1 %; 29,8 % в старших возрастных группах ($p < 0,01$).

Кроме того, с увеличением возраста нами отмечены изменения артериального давления (АД): возрастание уровня САД на 2,4 % у пациентов 30–39 по сравнению с больными 20–29 лет ($p > 0,05$); на 6,8 % и 6,3 % у больных старше 40 и 50 лет ($p < 0,01$). Сходная динамика была получена и при анализе уровня ДАД: возрастание ДАД на 3,4 % у пациентов до 30 лет; на 6,2 % и 5,7 % у больных старшей возрастной группы ($p < 0,01$).

При анализе показателей КИГ, САД и ДАД в зависимости от длительности заболевания АГ было выявлено, что АМо возрастала с увеличением длительности заболевания: на 3,8 % (стаж 5–10 лет) ($p > 0,05$) и на 11,9 % у больных со стажем АГ более 10 лет ($p < 0,05$). Аналогичные данные были получены и для ИН: с увеличением длительности заболевания показатель возрастал на 6,9 % ($p > 0,05$) и 27,2 % ($p < 0,05$) у пациентов с длительностью заболевания до 10 лет и более 10 лет соответственно. Активность парасимпатического отдела ВНС, наоборот, снижалась с увеличением длительности заболевания: ΔX уменьшался на 16,6 % у больных со стажем АГ 5–10 лет ($p > 0,05$) и на 27,6 % (стаж более 10 лет) ($p < 0,05$).

С увеличением длительности заболевания были отмечены изменения АД: возрастание уровня САД на 3,8 % (стаж 5–10 лет) ($p < 0,05$) и на 4,8 % (стаж более 10 лет) ($p < 0,05$). При анализе уровня ДАД была выявлена тенденция к возрастанию ДАД при увеличении стажа заболевания.

Таким образом, с увеличением возраста пациентов и длительности заболевания АГ происходило повышение САД и ДАД. Нами также были выявлены изменения в механизмах регуляции ритма сердца: смещение вегетативного баланса в сторону повышения влияния СНС и ослабление парасимпатической активности, усиление централизации в управлении сердечным ритмом и ослабление влияния автономного контура регуляции, что свидетельствует о кататоксическом эффекте возраста и длительности заболевания.

2.2. Сравнительная характеристика ингибитора АПФ капотена и комбинированного препарата «Логимакс»

Исходный уровень САД у больных с АГ I степени составила 167,2±1,9 мм рт.ст.; ДАД 98,4±1,2 мм рт.ст., у больных с АГ II степени 170,1±2,7 мм рт.ст. и 110±1,2 мм рт.ст. соответственно.

Степень анитигипертензивного эффекта *логимакса* у больных АГ I – II степени оказались высокой в обеих группах, причем у больных с АГ I степени снижение артериального давления под влиянием препарата было наиболее выраженным.

Антигипертензивеное действие оценивали по динамике САД и ДАД – исходно, через 2, 4 и 8 недель лечения. В качестве критерия оценки антигипертензивного действия *логимакса* использовали динамику ДАД.

Исходно ДАД при АГ I степени составило 98,4±1,1 мм рт.ст. Через 2 недели отмечено снижение ДАД на 3 % – до 95,4±0,9 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Через 4 недели лечения *логимаксом* ДАД снизилось на 10,1 % и составило 88,4±0,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). После 8 недельного курса лечения ДАД у больных АГ I степени достоверно снизилось на 18,2 % и составило 80,1±0,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Таким образом, в процессе монотерапии *логимаксом* среднее ДАД достигло нормальных значений и снизилось на 18,2 %, достоверно отличаясь от исходных величин.

При АГ II степени исходное ДАД составило 110±1,2 мм рт.ст. Через 2 недели отмечено снижение ДАД на 3,6 %, до 105,6±1,8 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Через 4 недели лечения *логимаксом* ДАД снизилось на 7 % и составило 102,3±1,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

После 8 недельного курса лечения ДАД у больных АГ II степени достоверно снизилось на 13 % и достоверно отличалось от исходных величин.

Таким образом, антигипертензивный эффект *логимакса* проявился уже через 2 недели лечения, что выразилось в тенденции к снижению САД и ДАД; через 4 недели лечения отмечено достоверное снижение показателей САД и ДАД у всех больных. Через 8 недель лечения *логимаксом* больных АГ I –II степени достоверно снижались величины САД до 135±1,8 и 142,3±1,6 мм рт.ст. ($p < 0,05$) и ДАД до 80,4±1,1; 93,5±1,5 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Применение *логимакса* независимо от срока лечения и дозы препарата не оказывало достоверного влияния на частоту сердечных сокращений.

Изучение эффективности *логимакса* у больных с АГ показало, что антигипертензивный эффект наблюдается у 86,3 % больных АГ I степени и у 72,3 % больных АГ II степени через 4 недели лечения.

Через 8 недель лечения у больных АГ I степени в 40 % отмечался отличный эффект, 43 % случаев отмечался хороший эффект, в 17 % – удовлетворительный, а у больных АГ II степени в 39 % отмечался отличный эффект, 33 случаев отмечался хороший эффект, в 28 % – удовлетворительный.

При АГ I степени исходное ОПСС составило 2996,5±96,8 дин/с/см$^{-5}$. Через 2 недели лечения отмечена тенденция к снижению ОПСС на 3 %, до 2906,3±95,2 дин/с/см$^{-5}$ ($p > 0,05$). К концу 8 недельного курса лечения ОПСС достоверно снизилось на 35 % и составило 1898±55 дин/с/см$^{-5}$ ($p > 0,05$).

При АГ II степени исходное ОПСС составило 3208,1±146,1 дин/с/см$^{-5}$. Через 2 недели лечения отмечалась тенденция к снижению ОПСС на 2,5 %, до 3117,2±141,2 дин/с/см$^{-5}$ ($p > 0,05$) (рис. 3). Достоверность снижения ОПСС на 33,2 % произошло к концу 4 недельного курса лечения и составило 2149,4±116 дин/с/см$^{-5}$ ($p < 0,05$). Через 8 недель лечения *логимаксом* ОПСС достоверно снизилось на 38,5 % и составило 1973±125 дин/с/см$^{-5}$ ($p < 0,05$).

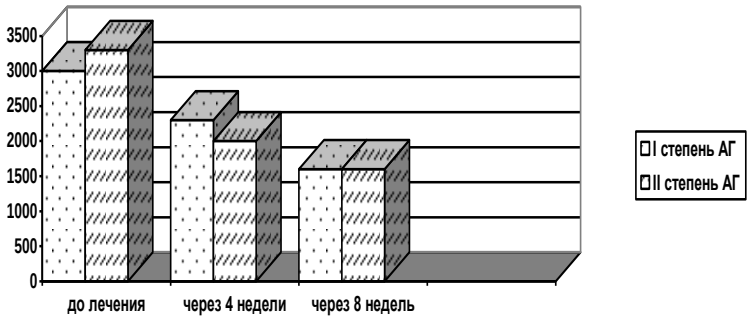


Рис. 3. Динамика общего периферического сосудистого сопротивления у больных АГ I–II степени под влиянием логимакса

Анализ параметров центральной гемодинамики показал, что *логимакс* реализует свой гипотензивный эффект в основном за счет снижения ОПСС (рис. 5). В то же время *логимакс* не оказывает существенного влияние на состояние насосной функции сердца – УО и ударный индекс (УИ) достоверно не отличались от исходных величин УО увеличился с 60,4±4,8 до 62,3±2,5 мл и УИ с 37,6±1,9 до 38,1±1,9 мл/м^2 ($p > 0,05$).

В отличие от контрольной группы у больных АГ были достоверно увеличена ТМЖП до 1,13±1,02 см у больных АГ I степени и до 1,32±1,2 см у больных АГ II степени. Толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) у больных АГ I степени была увеличена до 1,12±0,73 см у больных АГ II степени до 1,26±0,8 см ($p < 0,05$). Показатели конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) отличались от показателей в контрольной группе недостоверно ($p < 0,05$). Достоверного повышения ФВ, а также скорости циркулярного укорочения волокон левого желудочка не отмечено.

Изучение гемодинамических показателей у больных АГ в зависимости от степени АГ выявило, что показатели КДО и КСО были несколько больше у больных с АГ II степени (табл. 5).

Ультразвуковое исследование выявило позитивное влияние *логимакса* на показатели внутрисердечной гемодинамики, которое выражалось в уменьшении ТЗСЛЖ и ТМЖП.

Таблица 5

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных АГ и здоровых лиц (по данным эхокардиографии) (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Больные АГ	
		АГ I степени (n = 20)	АГ II степени (n = 15)
КСО, см^3	43,1±1,36	44±4,09	45,1±4,9
КДО, см^3	128,4±2,13	138,3±4,9*	140,6±6,8*
ΔS, %	38,9±0,68	31,8±0,68	32,6±0,8
ФВ, %	68±0,69	65,7±3,6*	62,8±1,29
ТМЖП, см	0,9±0,13	1,13±1,02	1,31±0,6*
ТЗСЛЖ, см	0,79±0,1	1,15±0,68	1,29±0,8*

Примечание: * – достоверность различий (p 0,05) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6

Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики у больных АГ I степени (по данным эхокардиографии)

(M±m, n = 20)

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 8 недель
КСО, см^3	44±3,98	41,9±2,9	44,8±2,4
КДО, см^3	140,9±4,9	139,9±4,8	148,4±4,2
ΔS, %	24,9±0,68	22,9±0,59	24,3±0,52
ФВ, %	67,1±1,38	65±1,09	66,4±0,38
ТМЖП, см	1,13±1,02	1,11±0,9	0,95±0,68
ТЗСЛЖ, см	1,15±0,68	1,13±0,6	0,943±0,53*

Примечание: * – достоверность различий (p < 0,05) по сравнению с исходными данными.

Таблица 7

Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики у больных АГ II степени (по данным эхокардиографии)

(M±m, n = 15)

Показатели	До лечения	Через 4 недели	Через 8 недель
КСО, см^3	44,9±5,1	53,4±4,2	53,1±2,7
КДО, см^3	143,1±7,2	151,3±5,2	154,1±4,2
ΔS, %	33,1±0,6	34,1±0,7	34,2±0,7
ФВ, %	63,7±1,36	64,1±1,2	64,2±1,12
ТМЖП, см	1,31±0,68	1,23±0,7*	1,05±0,78
ТЗСЛЖ, см	1,29±0,78	1,21±0,76*	1,05±0,69*

Примечание: * – достоверность различий (p < 0,05) по сравнению с исходными данными.

Таким образом, нами показано, что *логимакс* (рис. 4) существенно влияет на гипертрофию левого желудочка. Через 4 недели лечения отмечена тенденция к уменьшению ТЗСЛЖ и ТМЖП, а через 8 недель эти показатели достоверно отличались от исходных величин при АГ II степени ($p < 0,05$).

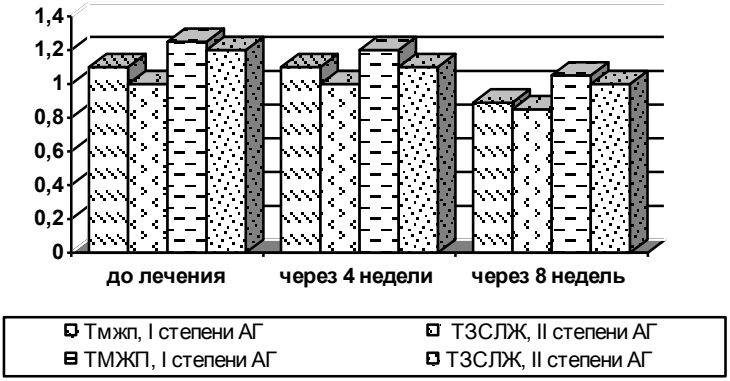


Рис. 4. Динамика показателей ТМЖП и ТЗСЛЖ у больных АГ I –II степени под влиянием логимакса

Благоприятные клинико-гемодинамические эффекты препарата, а также отсутствие при его использовании неблагоприятных метаболических эффектов, обосновывает возможность применения *логимакса* для долговременной терапии.

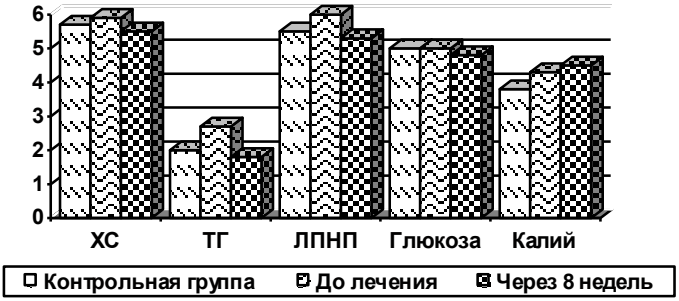


Рис. 5. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных АГ I–II степени на фоне лечения логимаксом

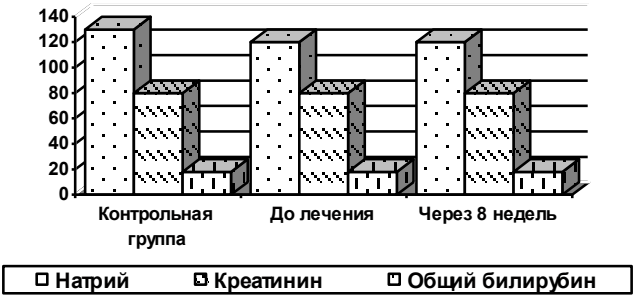


Рис. 6. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных АГ I–II степени на фоне лечения логимаксом

Качество жизни изучалось у 70 больных АГ I–II степени, получавших *логимакс* и *капотен*, по анкетам, включающим 17 вопросов. До начала лечения *логимаксом* считали свою жизнь полноценной 32,7 % больных. Неполноценность своей жизни 35,4 % больных связывали с необходимостью часто обращаться к врачам, 50,6 % – с необходимостью часто принимать лекарства, 21,7 % – с ограничением физических нагрузок, 29,2 % – с ограничением психоэмоциональных нагрузок. После 8-недельной терапии *логимаксом* уже 67,3 % больных считали свою жизнь полноценной. С необходимостью обращаться к врачам связывали неполноценность жизни 23,0 % больных и с необходимостью частого приема лекарств лишь 17,3 %.

На фоне приема *капотена* через 8 недель считали свою жизнь полноценной 49 % больных. Неполноценность жизни связывали с частым приемом лекарств 27,2 % и с необходимостью частого обращения к врачам 31,1 % больных АГ.

Результаты анкетирования позволили установить, что качество жизни улучшилось у 34,3 % лиц, принимавших *логимакса* и у 16 % пациентов, получавших *капотен*.

2.2.1. Эффективность анаприлина

Нами были изучены *мембраностабилизирующие свойства анаприлина*. Динамика активности транспортных АТФаз, деформируемости эритроцитов при лечении *анаприлином* приводится в табл. 8, из которой следует, что терапия *анаприлином* не меняла активности ферментов трансмембранного транспорта ионов и деформируемости эритроцитов.

Изменения электролитного гомеостаза клеток при лечении *анаприлином* представлены в табл. 9, из которой следует, что изменения электролитного гомеостаза клеток касались лишь обмена кальция. Статистически значимое снижение кальция в клетках отмечено только у пациентов с АГ I стадии. Выявлена тенденция к снижению уровня внутриклеточного кальция у больных с АГ II стадии, при других стадиях заболевания содержание этого катиона практически не менялось.

Таблица 8

Динамика активности ферментов трансмембранного транспорта ионов и деформируемости эритроцитов под влиянием терапии анаприлином

Группа больных	Исследуемые показатели			
	АТФазы (мколь Рн час/мл эр.)			ИДЭ (%)
	Na^+-K^+-АТФаза	Mg^{2+}-АТФаза	Ca^{2+}-АТФаза	
ПАГ (n = 20)	5,26±0,47	11,58±1,15	21,97±1,62	34,99±0,45
	4,77±0,68	12±1,38	20,02±1,64	35,07±0,78
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЭАГ I (n = 20)	5,04±0,49	12,05±1,1	22,46±1,13	34,22±1,04
	5,1±0,49	13,56±1,03	22,6±1,23	34,59±0,83
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЭАГ II (n = 15)	4,01±0,58	17,69±1,39	25,17±1,74	34,18±0,99
	4,14±0,58	16,7±1,2	21,22±2,21	34,69±0,73
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 9

Динамика содержания внутриклеточных электролитов у больных ПАГ, ЭАГ при лечении анаприлином

Группа больных	Электролиты (ммоль/л)		
	Натрий	Калий	Кальций
ПАГ (n = 20)	29,69±1,38	75,03±3	0,114±0,005
	29,31±1,84	75,12±2,54	0,114±0,01
P	>0,05	>0,05	>0,05
ЭАГ I (n = 20)	30,79±2,11	73,2±3,04	0,144±0,008
	30,84±2,06	73,54±3,11	0,127±0,005
P	>0,05	>0,05	<0,05
ЭАГ II (n = 15)	30,71±1,6	72,94±4,31	0,151±0,009
	31±1,96	73,38±2,65	0,137±0,012
P	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P – показатель достоверности различий. В числители представлены показатели до лечения, в знаменатели – после лечения.

Проведенное исследование установило наличие у *анаприлина* очень слабых мембраностабилизирующих свойств, которые касались преимущественно его влияния на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и проницаемость мембран для кальция.

Анаприлин в отличие от блокаторов кальциевых каналов неблагоприятно влияет на процессы окисления холестерина в клеточных мембранах.

2.2.2. Сравнительное изучение влияния монотерапии анаприлином и комбинации лекарственных препаратов при реноваскулярной гипертензии

Исследование липидного состава клеточных мембран, интенсивности процессов перекисного окисления липидов представлены в табл. 10, из которой следует, что у больных вазоренальной гипертензией достоверно снижено содержание в мембранах фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина. Уровень диеновых конъюгатов превышал контрольные значения и примерно соответствовал изменениям, характерным для II ст. ЭАГ.

Таблица 10

Содержание фракций фосфолипидов, холестерина, эфиров холестерина, диеновых конъюгатов эритроцитарных мембран больных вазоренальной гипертензией

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n = 20)	Больные вазоренальной гипертензией (n = 20)	P
Липиды, ммоль/л			
ЛФХ	0,22±0,05	0,16±0,06	>0,05
ФС	0,30±0,04	0,26±0,04	>0,05
СФМ	0,46±0,05	0,42±0,03	>0,05
ФХ	0,61±0,04	0,49±0,05	<0,05
ФЭА	0,54±0,06	0,4±0,05	<0,05
ХС	1,08±0,09	1,12±0,16	>0,05
ЭХС	0,16±0,03	0,2±0,06	>0,05
ФЛ/ХС	2,1	1,6	-
ИДЭ, %	40,21±4,8	56,45±5,52	<0,05

Таким образом, у больных реноваскулярной гипертензией выявлены свои особенности структурно-функциональной организации мембран эритроцитов, отличные от изменений, свойственных пациентам пограничной АГ и ЭАГ: не менялась активность Mg^{2+}- и Ca^{2+}-АТФаз - АТФаз, не было изменено содержание натрия и калия в клетках, отклонения в уровне внутриклеточного кальция и проницаемости мембран для этого иона имели место, однако, не были столь выраженными; установлено изменение в содержании фосфатидилхолина.

Проведено лечение больных вазоренальной гипертензией *анаприлином* в индивидуально подобранной дозе. Продолжительность курса монотерапии составила 14,4±2,3 дня. Использована средняя доза анаприлина 105,5±8,2 мг. Нормализацию АД наблюдали у 3 пациентов (27,3 %). Необходимость в комбинированной гипотензивной терапии отмечена у 8 (72,8 %) больных: из них АД нормализовалось на двух препаратах у 5 (62,5 %), на трех – у 2 (25 %), на четырех – у 1 (12,5 %).

При недостаточном эффекте на фоне лечения *анаприлином*, вторым препаратом назначали *нифедипин*, третьим – *клофелин,* либо мочегонное средство.

Потребность в комбинированной гипотензивной терапии для нормализации АД при лечении *дилтиаземом* составила 8,9 %, *нифедипином* – 7,5 %, *анаприлином* – 12,2 %, то при вазоренальной гипертензии данный показатель был значительно выше – 72,8 %.

Нифедипин в составе комбинированной терапии был назначен 9 пациентам, из них четверо получали лечение двумя препаратам – *анаприлином* и *нифедипином*. Использовали фиксированную дозу *нифедипина* – 30 мг в сутки. После курса терапии комбинацией препаратов проведено исследование активности ферментов трансмембранного транспорта ионов. Активность Na^+-K^+-АТФазы повышалась до контрольных значений ($P < 0,05$), а активность Mg^{2+}- и Ca^{2+}-АТФаз не менялась. При анализе индивидуальных значений активности Na^+-K^+-АТФазы после курса лечения не выявлено существенных отличий у больных, получавших лечение двумя препаратами и комбинацией трех средств, что позволяет предполагать активирование Na^+-K^+-АТФазы под влиянием *нифедипина*.

Установлено, что содержание основных фракций фосфолипидов, холестерина, эфиров холестерина практически не менялось. Результаты исследования свидетельствуют об очень слабых мембранопротекторных свойствах *анаприлина* в отношении эритроцитарных мембран.

2.2.3. Эффекты β-адреноблокатора бисопролола (конкора)

Установлено статистически достоверное клиническое улучшение – ФК ХСН уменьшился с 2,03±0,5 до 1,4±0,98 ($p < 0,05$), снизились ЧСС – до 63,6±10,26 в мин ($p<0,0001$) и уровни САД и ДАД у больных с АГ – до 127, 77±13,59 ($p < 0,001$) и 81,28 ($p < 0,05$), возросла толерантность к физическим нагрузкам – увеличились дистанция 6-мин ходьбы с 351,4±34,19 до 423,8±41,09 м ($p < 0,05$) и мощность нагрузки при ВЭМ – со 103,4±26,05 до 140,73±25,54 ВТ ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено улучшение качества жизни пациентов – его суммарный индекс снизился с 29,08±19,16 до 19,14±17,15 ($p < 0,05$).

Конкор статистически достоверно улучшал все основные показатели центральной гемодинамики и ремоделирования ЛЖ – КДО и КСО ЛЖ уменьшились на 19,2 и 35,9 % соответственно, объем ЛП – на 35,5 %, индекс сферичности и массы миокарда ЛЖ – на 24,1 % ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ за время наблюдения увеличилась на 18,8 %. В ходе 6-месячной терапии характер ТМДП претерпел существенные изменения в виде статистически значимого увеличения Е (на 10,2 %), соотношения Е/А (на 22,6 %), а также уменьшения А (на 17,3 %) и продолжительности IVRT (на 15,5 %). Характер кровотока в легочных венах также существенно изменился – уменьшились соотношение систолического и диастолического антеградных потоков (*S*/*D*) на 13,8 %, максимальная скорость (*AR*) на 17,2 % и продолжительность (*ARdur*) ретроградного диастолического потока на 10,5 %. Подобные изменения могут отражать как нормализацию диастолического наполнения ЛЖ, так и усугубление диастолических расстройств в виде псевдонормализации. При рассмотрении указанных изменений характера ТМДП и потока легочных вен в совокупности, а также с учетом существенного улучшения клинического статуса пациентов можно говорить об обратимости нарушений диастолического наполнения ЛЖ под влиянием *конкора*.

2.3. Клиническая эффективность антагонистов кальция и их мембранопротекторные свойства

2.3.1. Эффекты нифедипина, дилтиазема

Терапию *дилтиаземом* получали 38 человек. *Дилтиазем* назначали в первоначальной дозе 180 мг в сутки, при недостаточном эффекте увеличивали дозу через 8–12 дней до 360 мг в сутки. Средняя продолжительность курса лечения в виде монотерапии составила 15 дней.

Эффективность препаратов оценивали при однократном приеме, а так же курсовом лечении.

Контроль АД и частоты сердечных сокращений при остром тесте поводили через час после приема препаратов. Динамика показателей острого теста приводится в табл. 11.

Таблица 11

Клиническая эффективность нифедипина и дилтиазема при остром тесте

Препарат	Исследуемые показатели				Побочные эффекты (%)
	АД (мм рт.ст.)		ЧСС (уд. в мин.)		
	До приема	После приема	До приема	После приема	
Нифедипин (n = 13)	164,5±4,4	139,4±5*	74±5,1	82±3,2	46,2
	108,4±2	92,3±3,1*			
Изменение, %		15,2/15,3		10,5	
Дилтиазем (n = 15)	156±3,1	136±2,8*	82,3±4	76±2,6	20
	101,9±1,8	88,1±2,3*			
Изменение, %		12,7/13,5		7,6	

Примечание: * – наличие статистически значимых отличий ($p < 0,05$) величины показателя до и после приема препарата.

Лечение препаратом плацебо не вызывало изменений уровня АД и частоты пульса, а гипотензивная эффективность *нифедипина* и *дилтиазема* примерно одинакова у больных с АГ. Отличия в выраженности гипотензивной реакции выявлены только у пациентов пограничной АГ в отношении САД: *дилтиазем* вызывал более выраженное снижение АД. Данная особенность препаратов может быть обусловлена различием их воздействия на тонус симпатической нервной системы. Так, при лечении *нифедипином* больных пограничной АГ наблюдали значительное учащение частоты сердечных сокращений (на 24,7 %), реакция пульса на прием дилтиазема была несущественной (нарастание на 4,7 %). Увеличение минутного объема за счет тахикардии, вызываемой *нифедипином,* может обуславливать повышение САД и нивелировать положительный первичный эффект препарата.

2.3.2. Клиническая эффективность нифедипина и дилтиазема в зависимости от исходного типа гемодинамики

Степень активации симпатоадреналовой системы отличалась у разных больных и зависела от ее исходного тонуса.

Таблица 12

Клиническая эффективность нифедипина в зависимости от типа гемодинамики

Исследуемые параметры	Типы гемодинамики		
	Гиперкинетический (n = 14)	Эукинетический (n = 20)	Гипокинетический (n = 4)
АД, мм рт.ст.			
До лечения	146,4±4	158,3±4,8	143,6±3,2
	96±2	102±3,6	93,8±3,9
После лечения	136±2,8	129,4±2,1*	121,6±0,4*
	84±2,6*	84,6±2,6*	84,6±1,8
Изменение, %	7,1/12,5	17,6/17,1	15,3/9,7
Р, уд. в мин.			
До лечения	76,2±2,8	75,6±2	68,4±4,8
После лечения	100,4±3,3*	84,2±3,2*	78±2,6
Изменение, %	24,1	10,2	12,3

Примечание: * – $p < 0,05$; в числители приводятся цифры САД, в знаменатели – ДАД.

Эффективность *нифедипина* зависела от исходного типа гемодинамики. Стабилизацию АД на уровне «нормы» с адекватной реакцией пульса наблюдали у всех больных с гипокинетическим и 65,3 % пациентов с зукинетическим типами гемодинамики. Терапия *нифедипином* больных, имеющих гиперкинетический тип гемодинамики, вызывала неадекватную реакцию пульса у всех, а АД – у 50 % лиц.

Чрезмерная активация симпатоадреналовой системы у этой группы пациентов свидетельствует о нецелесообразности назначения им *нифедипина* в дозе 30 мг в сутки, в связи с чем у 7 человек с пограничной АГ и ЭАГ I с *эу- и гиперкинетическим* типами кровообращения был применен нифедипин в дозе 15 мг в сутки (по 5 мг 3 раза в день). Выраженность гипотензивного эффекта *нифедипина* в этой группе больных составила: в отношении САД – 8,9 % (снижение со 135,7±5,7 до 123,6±3,2 мм рт.ст.), в отношении ДАД – 14,1 % (снижение с уровня 90,7±3,9 до 77,9±3,1 мм рт.ст., $p < 0,05$), реакция пульса была незначительной – нарастание на 3 % (с 77,7±3,3 до 80,0±2,3 ударов в минуту, $p > 0,05$); то есть данная доза *нифедипина* при достаточном гипотензивном эффекте не вызывала чрезмерной активации симпатоадреналовой системы.

Назначение *дилтиазема* в дозе 180 мг в сутки оказывало недостаточный гипотензивный эффект у 13 (28,9 %) больных с АГ I и II стадии. У 9 (69,2 %) из них стабилизация АД на уровне «нормы» произошла при увеличении дозы препарата до 360 мг в сутки, а четырем (8,9 % от общего количества пациентов, получивших лечение *дилтиаземом*) потребовалось назначение комбинированной гипотензивной терапии.

В группе пациентов, пролеченных *нифедипином* в дозе 30 мг в сутки, необходимость в комбинированной терапии возникла у 3 (7,5 %) лиц.

Приведенные данные свидетельствуют о более высоком гипотензивном эффекте *нифедипина* в дозе 30 мг в сутки в сравнении с дилтиаземом, используемым в дозе 180 мг в сутки.

Частота побочных эффектов препаратов составила: для *нифедипина* – 44,7 %, для *дилтиазема* – 17,8 % (головные боли наблюдали в 31,9 % и 13,3 %, гиперемию кожных покровов в 10,6 % и 4,5 %, отеки стоп в 2,1 % и 0 % соответственно), то есть побочные эффекты в 2,5 раза чаще наблюдали при терапии *нифедипином*.

2.3.3. Изучение мембранопротекторных свойств нифедипина и дилтиазема

Изменения проницаемости мембран для кальция при однократном приеме нифедипина, исследованные с помощью флуоресцентного зонда хлортетрациклина, представлены на рис. 7.

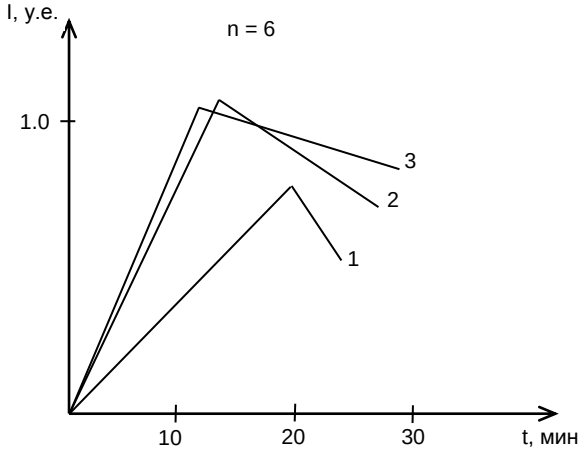


Рис. 7. Динамика показателей кинетики взаимодействия флуоресцентного зонда хлортетрациклина с мембранами эритроцитов больных при однократном приеме нифедипина (n = 6):
1 – показатели контроля, 2 – исходные показатели,
3 – показатели после приема нифедипина

Как *нифедипин*, так и *дилтиазем* обладали активирующим влиянием на Na^+-K^+-АТФазу, повышая её активность до уровня контроля ($p < 0,05$), причем выраженность активирующего эффекта находилась в обратной зависимости от её исходной активности. *Нифедипин* и *дилтиазем* не изменяли активности Mg^{2+}- и Ca^{2+}-АТФаз при начальных стадиях заболевания. При II ст. АГ установлено достоверное изменение активности Mg^{2+}-АТФазы ($p < 0,05$) и тенденция к снижению Ca^{2+}-АТФазы.

Проведен анализ корреляционной зависимости между ДАД и проницаемостью мембран для кальция у здоровых лиц, больных ЭАГ II стадии до лечения и после курса терапии *дилтиаземом*. Установлена тесная связь ДАД и проницаемости мембран для кальция ($r = +0,986$) у здоровых, слабая обратная взаимосвязь у больных ЭАГ II ($r = -0,227$) и частичное восстановление зависимости на фоне лечения *дилтиаземом* ($r = +0,329$). Представленные результаты указывают, что в регуляции уровня ДАД у здоровых большое значение имеет проницаемость мембран для кальция. У больных ЭАГ II можно предполагать утрату регулирующей роли проницаемости мембран для кальция в уровне ДАД. Антагонист кальция *дилтиазем*, уменьшая проницаемость мембран для кальция, частично восстанавливал указанную зависимость.

Мембранопротекторный эффект антагонистов кальция зависит от длительности лечения. Однократный прием *нифедипина* вызывал лишь активирование Na^+-K^+-АТФазы, не изменяя других показателей структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

Под влиянием курсового лечения блокаторами кальциевых каналов происходили положительные сдвиги всех исследуемых параметров.

2.3.4. Особенности гемодинамических эффектов антагонистов кальция

Обследовано 170 больных ЭАГ (средний возраст 43,8±1,74 года). Проводилась проба с однократным приемом одного из трех лекарственных препаратов: *нифедипин (нифелат)* 20 мг, *нифедипин-ретард* 20 мг, *амлодипин (норваск)* 10 мг. Контрольную группу составили 25 больных АГ, принимавших плацебо. Исследование проводили до приема препарата, на максимуме и после окончания его действия.

По данным КИГ *нифедипин* вызывал значительные сдвиги в механизме регуляции ритма сердца, нарушая вегетативный баланс в сторону повышения влияния симпатического отдела ВНС. На максимуме действия препарата (через 2 часа после его приема) существенно повышалась симпатическая активность, происходило усиление централизации в управлении сердечным ритмом, о чем свидетельствует возрастание амплитуды моды (АМо) и ИН по сравнению с исходными данными на 21,4 % ($p < 0,05$) и 65,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Параллельно снижалась активность парасимпатического отдела ВНС и влияние гуморального канала регуляции сердечной деятельности, на что указывает уменьшение вариационного размаха (ΔX) и моды (Мо) на 18,8 % и 8,2 % ($p < 0,05$).

Через 2 часа после приема препарата гиперсимпатикотония и гиперсимпатикотоническая вегетативная регуляция (ВР) увеличились на 27 % и 23 % ($p < 0,05$). Эйтония и нормальная ВР уменьшились соответственно на 14 % и 17 % ($p < 0,05$).

Через 6,5 часов после приема препарата (после окончания его фармакологического эффекта) у всех больных сохранилось усиление централизации ритма сердца и повышенная симпатическая активность при снижении парасимпатического влияния. Так, АМо и ИН превышали исходные значения на 16,4 % ($p < 0,05$) и 65,8 % ($p < 0,01$), ΔX был достоверно меньше исходного уровня на 18,8 %. После окончания действия препарата сохранилось также преобладание гиперсимпатикотонии и гиперсимпатикотонической ВР над исходными данными при уменьшении эйтонии и нормальной ВР (рис. 8).

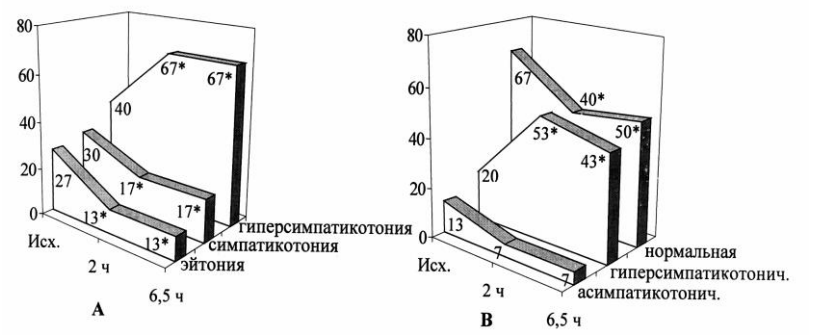


Рис. 8. Динамика показателей вегетативного тонуса (А) и вегетативной реактивности (В) после приема нифедипина (*– $p < 0,05$)

По данным *реоплетизмографии*, на максимуме действия *нифедипина* происходило снижение тонуса периферических сосудов, *дикротический индекс* (ДИ) уменьшался в среднем на 26,5 % ($p < 0,01$) с одновременным возрастанием амплитуды волны «А» на 13,5 % ($p < 0,05$). У части больных после окончания действия препарата, ДИ и амплитуда волны «А» возвращались к исходным величинам. Однако, у 46,6 % больных, начиная с 5–6 часа после приема *нифедипина*, происходило возрастание сосудистого тонуса на 17,3 % ($p < 0,05$) при уменьшении амплитуды волны «А» на 13,5 % ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем и группой контроля (рис. 9). Такие изменения периферической гемодинамики мы расценивали как проявление ПОПД, его продолжительность составила, в среднем, 120±7,72 мин.

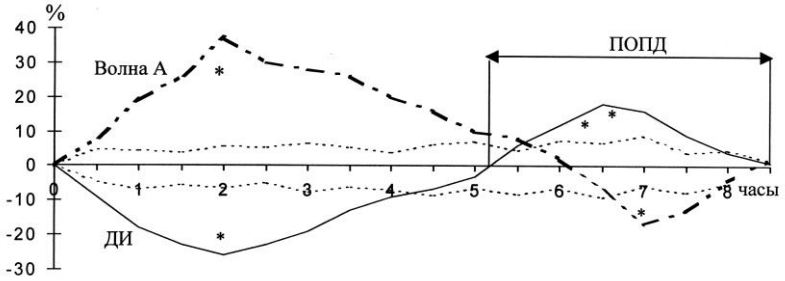


Рис. 9. Динамика ДИ и амплитуды волны «А» после приема нифедипина в сравнении с плацебо (* – p < 0,05)

В отличие от антагонистов кальция короткой и средней длительности действия, на максимуме действия *амлодипина* отмечена тенденция к снижению АМо и ИН (p > 0,05), уменьшение гиперсимпатикотонии на 20 % (p < 0,05) и умеренное снижение гиперсимпатикотонической ВР на 12 % (p > 0,05) по сравнению с исходным уровнем. Нормальная ВР увеличилась на 20 % (p < 0,05), эйтония на 8 % (p > 0,05). Через 27 часов после приема препарата у всех пациентов ИН уменьшился на 24,8 % (p < 0,05) при сохранившейся тенденции к снижению АМо (p > 0,05), ΔХ увеличился на 20,5 % (p < 0,05). Через 48 часов после приема *амлодипина* также выявлена тенденция к уменьшению ИН и АМо при достоверном возрастании ΔХ. После окончания действия препарата гиперсимпатикотония уменьшилась на 20 % (p < 0,05), гиперсимпатикотоническая ВР – на 12 % (p > 0,05) при увеличении эйтонии на 16 % и нормальной ВР на 18 %. После окончания действия препарата показатели периферической гемодинамики на протяжении 48 часов от начала исследования постепенно возвращались к исходному уровню (рис. 10).

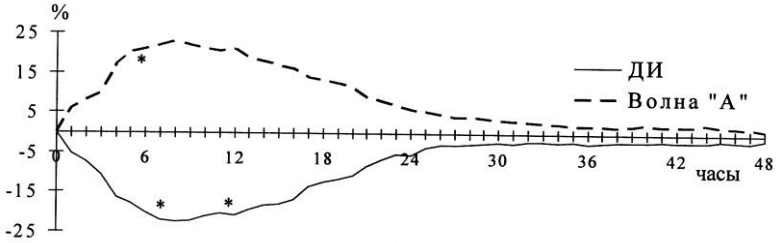


Рис. 10. Динамика ДИ и амплитуды волны «А» после приема амлодипина (* – p < 0,05)

2.3.5. Эффекты нифедипина при сочетании ИБС и ЭАГ

По данным прекордиального ЭКГ-картирования, через 2 часа после приема *нифедипина* происходило незначительное уменьшение *T* и *ST* индексов, соответственно на 3,3 % и 8,7 % ($p > 0,05$), что подтверждает хорошо известные антиангинальные свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Однако через 6,5 часов после приема *нифедипина*, наоборот, отмечено возрастание *T* и *ST* индексов на 30,5 % ($p > 0,05$) и 36,8 % ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует об усугублении имеющихся ишемических изменений у больных ИБС.

Кроме того, у нескольких пациентов после окончания действия препарата установлено появление остроконечного «коронарного» зубца Т, (суммарная площадь «коронарного» зубца Т составила 6 см^2), чего не наблюдалось до приема *нифедипина*. Данные изменения можно рассматривать как проявление субэндокардиальной ишемии у больных ИБС. Необходимо отметить, что ни один из пациентов не предъявлял жалобы на наличие болей в области сердца после окончания действия *нифедипина*, т.е., появление признаков ухудшения коронарного кровотока не сопровождалось субъективными болевыми ощущениями. Следовательно, одним из отрицательных последствий влияния *нифедипина* является развитие бессимптомной ишемии миокарда.

2.4. Милдронат при сочетании ЭАГ с миокардиодистрофией

С целью изучения эффективности *милдроната*, нами было обследовано 30 пациенток с ЭАГ в сочетании с МКД в возрасте от 39 до 62 лет (средний возраст 49,52±1,46 лет). МКД расценена, как вегетативно-дисгормональная и климактерическая с изменениями конечной части желудочкового комплекса по данным ЭКГ. Все 30 женщин по поводу АГ принимали ингибиторы АПФ (*эналаприл* 2,5–5 мг × 2 раза в день или *лизиноприл* 5 мг × 2 раза в день). Всем обследуемым был назначен *милдронат* в суточной дозе 10 мл 10 % раствора внутривенно струйно в течение 10 дней.

По данным прекордиального и абдоминального ЭКГ-картирования, терапия *милдронатом* способствовала существенному уменьшению *T*-индекса и суммарной амплитуды отрицательного зубца *T* на 52 % и 64 % (табл. 13).

Таблица 13

Влияние милдроната на изучаемые показатели (M±m)

Параметр	Больные МКД (n = 30)	
	До лечения	После лечения
n(-T)	21,06 ± 0,63	10,62 ± 1,94**
Σ(-T)	1,83 ± 0,25	0,65 ± 0,37**

Примечание: ** – $p < 0,001$ – различия достоверны по сравнению с исходными данными

Проанализировано влияние *милдроната* на вегетативные показатели ритма сердца у больных ЭАГ и МКД.

Терапия *милдронатом* не оказывала существенного влияния на ЧСС. На 10 день введения препарата выявлено уменьшение ИН на 24,8 % ($p < 0,05$) при тенденции к снижению АМо на 7,4 % ($p > 0,05$). Параллельно отмечено повышение ΔХ на 20,5 % ($p < 0,05$). *Милдронат* вызывает положительные сдвиги в механизме регуляции ритма сердца, способствуя уменьшению влияния симпатического отдела ВНС и ослабляя напряжение компенсаторных механизмов при отсутствии усиления централизации в управлении сердечным ритмом.

3. Эффективность лечения ЭАГ способом фитолазерофореза

Обследовано 87 человек с диагнозом ЭАГ II ст. В основной группе больных кроме рутинной терапии применялся ФЛФ. На фоне изменения медиаторов ВНС менялись показатели свертывающей и противосвертывающей, окислительной и антиокислительной, иммунной систем с тенденцией к активации синтоксических программ адаптации после лечения с использованием ФЛФ. Изучен коэффициент активности синтоксических программ адаптации (рис. 11).

САД и ДАД через 10 дней лечения устанавливалось на нормальных цифрах. Катамнез – 6 месяцев. В это время гипотензивных препаратов исследуемые не принимали.

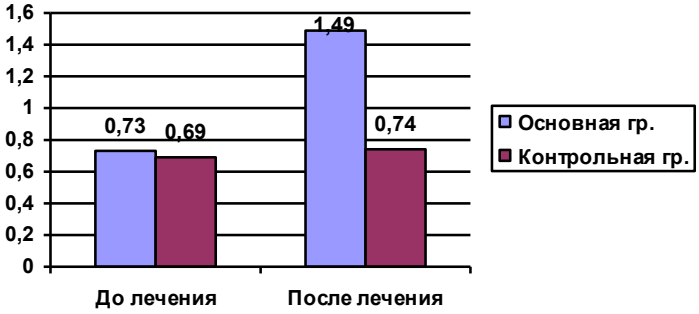


Рис. 11. Показатели коэффициента активации синтоксических программ адаптации в основной и контрольной группах (n = 87)

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном введении медиаторов вегетативных реакций (*серотонина, адреналина)* в нарастающих дозах получены различные системные ответы центральных и периферических отделов ВНС, окислительной и антиокислительной, свертывающей и противосвертывающей, иммунной систем. Установлены закономерности чередования *синтоксических* и *кататоксических* ответов.

2. Экспериментально установлена возможность профилактического (управляющего) применения синтоксина *фитоэкдистерона*, предупреждающего чрезмерные адренергические реакции.

3. С увеличением возраста человека и длительности выявления у него АГ – установлено достоверное повышение САД и ДАД, причем вегетативный баланс смещается в сторону ослабления парасимпатической активности, усиления централизации управления сердечным ритмом (*кататоксический* эффект). Установлено влияние курения на тенденцию к повышению САД и ДАД, активацию симпатического тонуса при снижении парасимпатического влияния, усиление централизации управления ритмом сердца.

4. Выявлены клинически исходные колебания вегетативного баланса у человека, влияющие на эффективность гипотензивных препаратов и течение ЭАГ. В отношении нормализации САД эффект *нифедипина* в 2 раза больший при *гипо- и эукинетическом* типе гемодинамики, а ДАД – при *эукинетическом* типе. Стабилизация АД выявлена у 100 % при *гипокинетическом* типе гемодинамики и у 65,3 % – при *эукинетическом*. При *гиперкинетическом* типе эффективна доза *нифедипина* в 2 раза меньшая (15 мг/сутки).

5. Установлены особенности эффектов антагонистов кальция при ЭАГ: гипотензивная активность *нифедипина* и *дилтиазема* достоверно сопоставима при лечении АГ, но *нифедипин* при пограничной АГ учащает ЧСС, увеличивает МОС, и может повышать САД, мембранопротекторный эффект его высок. Гипотензивный эффект *нифедипина* в дозе 30 мг/сутки – выше, чем *дилтиазема* в дозе 180 мг/сутки, но частота его побочных эффектов в 2,5 раза больше. Установлена связь ДАД с проницаемостью клеточных мембран для кальция у здоровых лиц, которая утрачивается при ЭАГ II ст. и восстанавливается при лечении *дилтиаземом*. *Нифедипин* способен усугублять ишемические изменения при ИБС, регистрирующиеся на ЭКГ (бессимптомная ишемия миокарда). *Амлодипин (норваск)* в отличие от антагонистов кальция короткой и средней длительности действия, уменьшает *гиперсимпатикотонию*, нормализует вегетативный баланс.

6. *Дилтиазем* в меньшей степени активирует симпатоадреналовую систему и только при *гиперкинетическом* типе гемодинамики. Побочные эффекты при приеме *дилтиазема* – в 17,8 % случаев, *нифедипина* – в 44,7 %. *Дилтиазем* положительно влияет на перекисное окисление липидов.

7. Установлены эффекты *β*-адреноблокаторов: *анаприлина, бисопролола (конкора*). *Анаприлин* достоверно снижает содержание кальция в клетках при АГ II ст., слабо влияет на стабилизацию их мембран, неблагоприятно влияет на окисление холестерина в клеточных мембранах. *Конкор (бисопролол)* достоверно улучшает все показатели центрального гемодинамики и ремоделиро-

вания левого желудочка. Показана необходимость использования комбинированных препаратов при вазоренальной АГ.

7. Комбинированный препарат продленного действия *логимакс* (*фелодипин* – антагонист кальция + *метопролол сукцинат* – *β*-селективный адреноблокатор) достоверно снижает ОПСС, улучшает показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики, не влияя существенно на УО и УИ, уменьшает ТЗСЛЖ и ТМЖП, не вызывает неблагоприятных метаболических эффектов, пригоден для долговременной терапии. Доказано достоверное улучшение качества жизни при его приеме в 67,3 % случаев. При сравнении с ингибитором АПФ *капотеном* показано наличие у того побочных эффектов в 38,3 % (у логимакса в 8,2 %), а качество жизни улучшилось в 49 % случаев.

8. *Милдронат* позитивно влияет на механизмы регуляции ритма сердца, уменьшая симпатомиметические (кататоксические) эффекты.

9. Из группы нитратов: *нитроглицерин* – максимально увеличивает симпатоадреналовую активность, *нитросорбид* – не оказывает отрицательного влияния на вегетативную регуляцию, *моночинкве* – способствует снижению симпатического тонуса и централизации управления сердечным ритмом, увеличивает парасимпатическую активность, обладая длительностью эффекта до 12 часов.

10. *ФЛФ* способствует стабилизации АД, обеспечивая синтоксический эффект со стороны основных ФС организма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты экспериментального изучения системных эффектов при разнодозовом введении медиаторов вегетативных реакций объясняют колебания активности ФС организма от *синтоксический* до *кататоксический* и нуждаются в использовании при разработке теории управления живыми системами, проведении других фундаментальных исследований.

Возможность коррекции и профилактики *фитоэкдистероном* адренергических реакций может использоваться в клинической практике, в том числе скоропомощной.

Индивидуальный подбор гипотензивных средств должен базироваться на данных о возрасте пациента, длительности АГ у него, исходном состоянии ВНС, курении в анамнезе и использоваться в повседневной, в том числе амбулаторной, практике.

Дифференцированное назначение гипотензивных препаратов должно учитывать степень улучшения качества жизни, возможность долговременного использования *логимакса,* эффект *анаприлина* при ЭАГ II ст., положительное влияние на гемодинамику *конкора (бисопролола)*, эффективность *нифедипина* в меньших дозах, чем *дилтиазема,* но с большей частотой осложнений и возможностью провокации бессимптомной ишемии миокарда, усугубление ИБС, позитивное влияние *милдроната*. Целесообразно использование нитратов продленного действия (*моночинкве*) для улучшения вегетативной регуляции и повышения эффективности гипотензивных средств. Эти выводы могут использоваться врачами разных специальностей, в том числе общей практики, обеспечивающих лечение больных ЭАГ.

ФЛФ рекомендуется для применения в комплексных лечебно-реабилитационных мероприятиях при ЭАГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии

1. Барсуков А.В., Горячева А.А., Шустов С.Б. Артериальная гипертензия: клиническое профилирование и выбор терапии.– СПб.: «Элби-СПб», 2004.– С. 137–164.

2. Милягин В.А., Милягина И.В., Горячева А.А., Цепов А.Л., Абраменкова Н.Ю. и др. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертонии: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Милягина.– Смоленск: СГМА, 2005.– 167 с.

3. Милягин В.А., Горячева А.А., Цепов А.Л., Абраменкова Н.Ю. и др. Практическое руководство по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца. Для участковых терапевтов, врачей общей практики / Под ред. В.А. Милягина.– Смоленск: ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», 2007.– 128 с.

4. Специальные разделы восстановительной медицины (Теория и практика восстановительной медицины. Том VII) / Под редакцией А.А. Хадарцева.– Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2007.– 224 с.

Учебно-методическое пособие

5. Стресс и артериальная гипертония // Учебно-методическое пособие.– Смоленск, 2004.– 28 с.

Статьи

6. Горячева А.А., Голованова Е.Д., Филимоненкова В.Ф. Лечение стабильной стенокардии // Сб. научных трудов «Актуальные вопросы практической медицины».– Смоленск, 2000.– С. 56–64.

7. Горячева А.А. Влияние нитратов на вегетативные показатели сердечного ритма у больных ИБС // Матер. международной научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития экологической обстановки в бассейне реки Днепр и великих рек Центральной части России».– Смоленск, 2001.– С. 87–88.

8. Горячева А.А., Охапкина Л.П. Современные аспекты взаимосвязи экологии и состояния здоровья студенческой молодежи // Матер. международной научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития экологической обстановки в бассейне реки Днепр и великих рек Центральной части России».– Смоленск, 2001.– С. 88–90.

9. Горячева А.А. Особенности регуляции сердечно-сосудистой системы и периферической гемодинамики у больных артериальной гипертонией после приема антагонистов кальция // Материалы Четвертой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2002.– С. 88–90.

10. Милягин В.А., Горячева А.А. Влияние нитратов на периферическую гемодинамику и вегетативный гомеостаз // Сб. научных трудов «Вестник Смоленской медицинской академии».– Смоленск, 2002.– С. 9–12.

11. Милягин В.А., Горячева А.А. Влияние моночинкве на вегетативные показатели сердечного ритма и периферическую гемодинамику в сравнении с нитроглицерином и нитросорбидом // Российский кардиологический журнал.– 2003.– № 1.– С. 53–55.

12. Горячева А.А., Барсуков А.В. Клинико-патогенетические аспекты вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии // Кардиология.– 2003.– № 2.– С. 82–86.

13. Горячева А.А. Некоторые особенности побочных эффектов нифедипина у больных артериальной гипертонией // Материалы международной научно-практической конференции.– Смоленск, 2003.– С. 48–50.

14. Горячева А.А. Влияние нитратов на вегетативные показатели сердечного ритма и периферическую гемодинамику у больных ИБС // Материалы Пятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2003.– С. 443–447.

15. Охапкина Л.П., Горячева А.А. Современные аспекты состояния здоровья и физического развития студенческой молодежи // Материалы международной научно-практической конференции.– Смоленск, 2003.– С. 139–140.

16. Горячева А.А. Влияние внешних факторов на сердечно-сосудистую систему // Сб. научных трудов «Научная перспектива».– Москва: ИСПИ РАН, ФПУ, 2004.– С. 335–367.

17. Горячева А.А., Агеенкова О.А. Эктопическая активность миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда с наличием хронической сердечной недостаточности // Материалы Шестой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2004.– С. 284–288.

18. Горячева А.А. Изменение показателей кардиоинтервалографии у больных артериальной гипертонией (АГ и КИГ) // Материалы Шестой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2004.– С. 284–288.

19. Охапкина Л.П., Сухарукова О.В., Горячева А.А. Соматическое здоровье студенческой молодежи // Материалы научно-практической конференции «Роль лесов в стабилизации экологической обстановки и состояния здоровья населения в бассейнах Днепра, Волги и Западной Двины».– Смоленск, 2004.– С. 114–116.

20. Горячева А.А. Влияние метеофакторов на сердечно-сосудистую систему у больных артериальной гипертонией // Материалы научно-практической конференции «Роль лесов в стабилизации экологической обстановки и состояния здоровья населения в бассейнах Днепра, Волги и Западной Двины».– Смоленск, 2004.– С. 124–127.

21. Горячева А.А. Роль метода кардиоинтервалографии в комплексной обследовании больных артериальной гипертонией // Материалы научно-практической конференции «Роль лесов в стабилизации экологической обстановки и состояния здоровья населения в бассейнах Днепра, Волги и Западной Двины».– Смоленск, 2004.– С. 149–152.

22. Горячева А.А. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца у больных артериальной гипертонией // Сб. научных трудов: Вестник Смоленской медицинской академии.– Смоленск, 2004.– С. 19–21.

23. Горячева А.А. Изменение состояния вегетативной регуляции ритма сердца при лечении нитратами у больных стенокардией // Сб. научных трудов: Вестник Смоленской медицинской академии.– Смоленск, 2004.– С. 76–78.

24. Горячева А.А. Некоторые спорные вопросы применения антиангинальных препаратов // Материалы Научно-практической конференции, посвященной 20-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» «Актуальные проблемы клинической медицины».– Смоленск, 2004.– С. 48–55.

25. Горячева А.А. Анализ состояния здоровья, физического развития и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Материалы Седьмой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2005.– С. 324–329.

26. Горячева А.А. Вариабельность артериального давления и стабильность гипертензионного синдрома: некоторые лечебные аспекты // Материалы Седьмой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы».– Москва, 2005.– С. 324–329.

27. Горячева А.А. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Методологические и медико-психологические аспекты здоровья и здорового образа жизни».– Смоленск, 2005.– С. 68–73.

28. Барсуков А.В., Горячева А.А. Клиническое значение признака кинетики кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2005.– №2.– С. 25–34.

29. Горячева А.А. Роль ЭКГ – картирования в дифференциальной диагностике ишемической болезни сердца // Сб. научных трудов «Новые методы и технологии раннего выявления и предупреждения заболеваний».– Смоленск, 2005.– С. 66–71.

30. Горячева А.А. Особенности вегетативного статуса у курящих и некурящих пациентов с артериальной гипертонией // Сб. научных трудов «Новые методы и технологии раннего выявления и предупреждения заболеваний».– Смоленск, 2005.– С. 93–98.

31. Горячева А.А. Особенности коронарного кровотока после приема нифедипина у больных ишемической болезнью сердца // Сборник научных трудов «Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики в кардиологии».– Саратов, 2005.– С. 22–24.

32. Горячева А.А. Особенности вегетативного обеспечения деятельности сердца у больных артериальной гипертонией // Материалы Международной научно-практической конференции «Физическая культура и спорт – основополагающий фактор воспитания здорового образа жизни, укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний».– Смоленск, 2006.– С. 30–31.

33. Горячева А.А., Охапкина Л.П. Особенности метеообусловленных реакций у больных артериальной гипертонией и способы их профилактики // Материалы Международной научно-практической конференции «Физическая культура и спорт – основополагающий фактор воспитания здорового образа жизни, укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний».– Смоленск, 2006.– С. 31–33.

34. Охапкина Л.П., Горячева А.А. Состояние здоровья, физического развития и анализ факторов риска артериальной гипертонии у лиц молодого возраста // Материалы Международной научно-практической конференции «Физическая культура и спорт – основополагающий фактор воспитания здорового образа жизни, укрепления здоровья, профилактики и лечения заболеваний».– Смоленск, 2006.– С. 33–35.

35. Иванишкина Е.В., Горячева А.А. Анализ вегетативной регуляции ритма сердца у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2006.– Т. XVI, № 5.– С. 20.

36. Горячева А.А. Оценка вегетативного обеспечения сердечной деятельности у больных артериальной гипертонией // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины».– Смоленск, 2007.– С. 302–306.

37. Горячева А.А. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной медицины».– Смоленск, 2007.– С. 342–346.

38. Горячева А.А. Эффективность цитопротектора милдроната в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.– 2007.– № 2(2).– С. 47–48.

39. Горячева А.А., Хадарцев А.А. Особенности применения милдроната у больных миокардиодистрофией // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– № 2.– С. 201–202.

40. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Возможности предупреждения неблагоприятных эффектов адреналина // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– № 3.– С. 31–33.

41. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– № 3.– С. 28–31.

42. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Системные эффекты экзогенного адреналина // Вестник новых медицинских технологий.– 2007.– № 3.– С. 33–36.

Тезисы

43. Охапкина Л.П., Горячева А.А. Этапная реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда // Матер. международной научно-практической конференции «Экология и здоровье детей России».– Смоленск, 2000.– С. 144.

44. Горячева А.А. Влияние антагонистов кальция на вегетативные показатели сердечного ритма у больных артериальной гипертонией // Матер. международной научно-практической конференции «Экология и здоровье детей России».– Смоленск, 2000.– С. 36–37.

45. Милягин В.А., Горячева А.А. Особенности периода отрицательного последействия антагонистов кальция короткого и пролонгированного действия // Тез. докладов VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».– Москва, 2000.– С. 32.

46. Охапкина Л.П., Миронов Ю.В., Горячева А.А. Кардиоинтервалография в диагностике нарушений сердечно-сосудистой системы // Матер. IV Всерос. съезда специалистов лечебной физкультуры и спортивной медицины (Ростов-на Дону, 2002).– М., 2002.– С. 25.

47. Отрохова Е.В., Горячева А.А., Агеенкова О.А., Крылосова Е.А. Влияние бета-адреноблокатора конкора на клинический, гемодинамический и функциональный статус у больных с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Тез. докладов ежегодной Всероссийской конференции общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность' 2002».– Москва, 2002.– С. 7–8.

48. Агеенкова О.А., Горячева А.А. Особенности эктопической активности миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Тез. докладов ежегодной Всероссийской конференции общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность' 2002».– Москва, 2002.– С. 107–108.

49. Милягин В.А., Горячева А.А. Влияние моночинкве на вегетативные показатели сердечного ритма в сравнении с нитроглицерином и нитросорбидом // Тез. докладов 5-го Российского научного форума «Кардиология 2003».– Москва, 2003.– С. 49–50.

50. Горячева А.А., Охапкина Л.П., Миронов Ю.В. Соматическое здоровье студенческой молодежи // Тез. докладов I межвузовской научно-практической конференции «Методологические и медико-психологические аспекты здорового образа жизни».– Смоленск, 2003.– С. 25–27.

51. Горячева А.А., Охапкина Л.П., Миронов Ю.В. Динамика состояния здоровья студентов СГМА // Тез. докладов I межвузовской научно-практической конференции «Методологические и медико-психологические аспекты здорового образа жизни».– Смоленск, 2003.– С. 27–29.

52. Горячева А.А., Охапкина Л.П. Влияние погодно-климатических условий на сердечно-сосудистую систему у больных артериальной гипертонией // Материалы I Национальной научно-практической конференции с международным участием.– Москва, 2004.– С. 72–73.

53. Горячева А.А., Охапкина Л.П. Возможности применения кардиоинтервалографии в реабилитологии // Материалы I Национальной научно-практической конференции с международным участием.– Москва, 2004.– С. 74–75.

54. Охапкина Л.П., Горячева А.А. Особенности состояния здоровья и физического развития у студентов медицинской академии // Материалы I Национальной научно-практической конференции с международным участием.– Москва, 2004.– С. 155–156.

55. Горячева А.А. Особенности периода отрицательного последействия антагонистов кальция // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины».– СПб, 2004.– С. 218–219.

56. Горячева А.А. Период отрицательного последействия как проявление синдрома отмены антагонистов кальция // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.– Томск, 2004.– С. 121.

57. Горячева А.А. Некоторые особенности синдрома отмены нифедипина у больных ишемической болезнью сердца // Матер. V Межрегиональной научно-практической конференции кардиологов центрального федерального округа России «Стабильная ИБС: особые клинические ситуации. Тактика врача».– Воронеж, 2005.– С. 23–24.

58. Goryacheva A., Barsukov A., Kasantzev V., Talantzeva M., Nikolaev A. Lacidipin decreases left ventricle mass and aldosteron secretion in hypertensive patients with chronic obstructive lung diseases // Fiftteenth European Meteeng on Hypertension.– Milan, Italy, June 17/21, 2005.– P. 100.

59. Горячева А.А., Барсуков А.В. Изменение состояния вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от длительности артериальной гипертонии // Вестник Российской военно-медицинской академии.– СПб, 2005.– № 1(13).– С. 75.

60. Горячева А.А. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца // Вестник Российской военно-медицинской академии.– СПб, 2005.– № 1(13).– С. 75.

61. Охапкина Л.П., Горячева А.А. Динамическая оценка состояния здоровья студентов в процессе обучения в ВУЗе // Материалы II Национальной научно-практической конференции с международным участием «Теория и практика оздоровления населения России».– Ижевск, 2005.– С. 135–136.

62. Горячева А,А., Сухарукова О.В. Влияние артериальной гипертонии на вегетативное обеспечение сердечной деятельности и микроциркуляцию // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Приложение к журналу.– 2005.– Т. 4, № 4.– С. 88.

63. Ohapkina L.P., Podgorny A.N., Goryacheva A.A. Revealing and the analysis of risk factors of the arterial hypertension at persons of young age // Hypertension – from Korotkov to present days: Mater. International Congress.– Saint-Petersburg, 2005.– С. 100–101.

64. Goryacheva A.A. Influence of amlodipine on vegetative regulation of the rhythm of heart at patients with arterial hypertension // Hypertension – from Korotkov to present days: Mater. International Congress.– Saint-Petersburg, 2005.– С. 40–41.

65. Иванишкина Е.В., Горячева А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и вегетативная регуляция ритма сердца // Сб. научных трудов «Вестник Смоленской медицинской академии».– Смоленск, 2005.– С. 99.

66. Горячева А.А., Иванишкина Е.В. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2005.– Т. XV, № 5.– С. 114.

67. Милягин В.А., Горячева А.А. Роль ЭКГ-картирования в комплексном обследовании пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции по функциональной диагностике «Технологии функциональной диагностики в современной клинической практике».– Москва, 2007.– С. 83.

68. Горячева А.А. Оценка эффективности цитопротектора милдроната в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции по функциональной диагностике «Технологии функциональной диагностики в современной клинической практике».– Москва, 2007.– С. 83.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АОА – антиокислительная активность крови
ВНС – вегетативная нервная система
ВР – вегетативная регуляция
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИН – индекс напряжения
КАСПА – коэффициент активности синтоксических программ адаптации
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КИГ – кардиоинтервалография
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МДА – малоновый диальдегид
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
САД – систолическое артериальное давление
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УИ – ударный индекс
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФЛФ – фитолазерофорез
ФС – функциональные системы
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия
ЭКТГ – электрокардиотопография