

Особенности течения артериальной гипертензии в сочетании с туберкулезным процессом и возможности ее медикаментозной коррекции

Н.Ю. Клименко, Н.В. Дроботья, А.А. Кастанаян, В.В. Калтыкова, Э.Ш. Гусейнова
Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Arterial hypertension in tuberculosis patients: clinical course and pharmaceutical control

N.Yu. Klimenko, N.V. Drobotya, A.A. Kastanayan, V.V. Kaltykova, E.Sh. Guseynova
Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Определить частоту возникновения, особенности патогенеза артериальной гипертензии (АГ) у больных туберкулезом (ТБ) и эффективность ее коррекции фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ 489 историй болезни больных ТБ различной локализации и обследованы 42 пациента с сочетанием АГ и ТБ. В рамках исследования оценивали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), морфофункциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) на основе эхокардиографии, особенности вегетативных влияний на гемодинамику по показателям variability сердечного ритма, степень эндотелиальной дисфункции на основании определения уровня фактора Виллебранда и пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. Проведенный анализ позволил установить высокую частоту сочетания АГ и ТБ. Особенности АГ у данного контингента больных являлись высокий процент «non-dippers» и «night-pickers» по данным СМАД, гиперсимпатикотония, выраженное ремоделирование ЛЖ и тенденция к гипертрофии правых отделов сердца, нарушение функции эндотелия. 12-недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла (4,0 мг) и индапамида (1,25 мг) способствовала положительной динамике выявленных нарушений в основных звеньях патогенезе АГ у больных ТБ.

Заключение. Сочетание АГ и ТБ оказывает существенное негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Включение в схему лечения этих больных комбинации периндоприла и индапамида обеспечивает антигипертензивный эффект и способствует относительной нормализации основных механизмов регуляции АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, туберкулез, суточное мониторирование артериального давления, эндотелиальная дисфункция, Нолипрел® форте.

Aim. To assess arterial hypertension (AH) prevalence, pathogenesis, and effectiveness of fixed-dose perindopril and indapamide combination in tuberculosis (TB) patients.

Material and methods. In total, 489 case records of patients with TB of various localization were analyzed; 42 patients with TB and AH were examined. Dynamics of 24-hour blood pressure monitoring (BPM) parameters, left ventricular (LV) morphology and function (echocardiography data), vegetative effects on hemodynamics (heart rate variability), and endothelial function (von Willebrand factor level measurement, reactive hyperemia test) were investigated.

Results. The rates of AH and TB combination were quite high. These patients were characterized by “non-dipper” and “night-peaker” 24-hour BMP profiles, hypersympathicotonia, LV remodeling, right heart hypertrophy tendency, and endothelial dysfunction. Twelve-week therapy with fixed-dose combination of perindopril (4,0 mg) and indapamide (1,25 mg) was associated with positive dynamics of pathogenetic disturbances in AH and TB patients.

Conclusion. AH and TB combination negatively affects cardiovascular system. Treatment with perindopril and indapamide combination provides antihypertensive effect and normalizes main mechanisms of BP regulation.

Key words: Arterial hypertension, tuberculosis, 12-hour blood pressure monitoring, endothelial dysfunction, Nolicapril® forte.

Артериальная гипертензия (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. С другой стороны, во всем мире смертность от туберкулеза (ТБ) в настоящее время выше, чем от любого другого инфекционного заболевания. По прогнозам ВОЗ в ближайшие 10 лет ТБ в России останется одной из 10 ведущих причин заболеваемости и смертности трудоспособного населения.

Исходя из статистических данных о высокой распространенности этих заболеваний, увеличивается вероятность их сочетания. Можно предположить, что они способствуют взаимному прогрессированию, ухудшают прогноз и снижают эффективность лечения.

Несмотря на то, что в последнее время получено большое количество новых данных о патогенезе АГ, литературные источники содержат единичные сведения о частоте сочетания АГ и ТБ (АГ + ТБ), а также особенностях течения, патогенеза и лечения АГ на фоне туберкулезного процесса. При этом работы, касающиеся рассматриваемой проблемы, датируются 80-90-ми годами прошлого века.

В числе возможных патогенетических механизмов поражения сердца и сосудов при ТБ рассматриваются туберкулезная интоксикация [1], дисфункция вегетативной нервной и эндокринной систем [2,12], активация ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и простагландинов группы F 2α [3,4], нарушение функции эндотелия сосудов [5].

АГ + ТБ ставит крайне непростую задачу подбора и обоснования рациональной медикаментозной терапии у этой группы больных. Согласно литературным данным, большинство противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, протионамид) значительно снижают концентрацию антигипертензивных средств в плазме крови, таких как блокаторы медленных кальциевых каналов и β -адреноблокаторов [6]. Более того, нефротоксичность аминогликозидов (стрептомицин, канамицин) усугубляется при их комбинации с петлевыми диуретиками и антагонистами кальция [7].

Таким образом, вопрос о выборе оптимальной антигипертензивной терапии у больных АГ + ТБ, является актуальным и практически значимым. При этом необходимо учитывать не только способность препарата эффективно

снижать артериальное давление (АД), но также его индивидуальные, органопротективные свойства. Выбор должен определяться такими факторами, как кратность приема и отсутствие нежелательных побочных эффектов. Этим требованиям соответствует фиксированная комбинация ингибитора АПФ (ИАПФ) – периндоприла и тиазидоподобного диуретика – индапамида.

Исходя из вышеизложенного, была поставлена цель исследования – определить частоту возникновения, особенности патогенеза АГ у больных ТБ и эффективность ее коррекции фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида (Нолипрел® форте, Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

Были проанализированы 489 историй болезни пациентов с ТБ различной локализации. Результат анализа показал, что в 38,5% случаев отмечалось АГ + ТБ различной локализации, средний возраст больных составил $51,4 \pm 2,3$ года, большинство пациентов (84,5%) были в возрасте 40-69 лет. При этом независимо от возраста, впервые выявленная АГ несколько чаще отмечалась у мужчин, чем у женщин – 13,7% vs 8,5%, в то время как распространенность АГ была несколько выше среди женщин – 40,8% vs 31,2% соответственно, возможно, ввиду лучшей информированности женщин об имеющемся у них заболевании. Следует отметить, что у больных ТБ частота АГ нарастала с увеличением возраста пациентов, однако первоначальный рост заболеваемости отмечался примерно на 10 лет раньше – в возрасте 30-39 лет.

Статистически достоверных различий уровня АД в зависимости от форм ТБ и бацилярности не было. С учетом того, что частота распространения АГ у больных ТБ сопоставима с распространенностью АГ в популяции, которая составляет ~ 40% [8], обращает на себя внимание тот факт, что наибольший процент больных АГ + ТБ приходится на возраст $51,4 \pm 2,3$ года. Однако на возрастную группу 40-59 лет приходится только 29,1% частоты возникновения АГ, а более высокая распространенность АГ (65,2%) выявляется в возрасте > 60 лет [9]. Эти сообщения дают основание полагать, что причиной раннего развития АГ у больных с сочетанной патологией может быть негативное влияние туберкулезного процесса на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС).

Таким образом, анализ архивного материала опровергает традиционное представление о преобладании у больных ТБ артериальной гипотонии [10-12,15] и свидетельствует о необходимости поиска и обоснования способов адекватной коррекции АГ.

В ходе исследования были отобраны 42 пациента с АГ I-II степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 в сочетании с активным туберкулезным процессом различной локализации без выделения микобактерий. Данная группа представлена больными, среди которых были 28 (66,6%) мужчин и 14 (33,4%) женщин, средний возраст – $51,4 \pm 1,9$ года. Средняя длительность туберкулезного анамнеза у этих пациентов $11 \pm 1,93$ года, средняя

Клиническая характеристика больных

Показатель	Пациенты с сочетанием АГ и ТБ (n=42)
Мужчины/женщины; из них:	28/14
-больные ТБ легких (м/ж)	17/9
-с внелегочным процессом (м/ж)	11/5
Локализация процесса -инфильтративный ТБ легких	19
-фиброзно-кавернозный ТБ легких	7
-туберкулезный спондилит	7
-ТБ матки и придатков	5
-туберкулезные увеиты	1
-ТБ периферических лимфоузлов	3
Средний возраст, годы	51,4±1,9
Давность туберкулезного процесса:-впервые выявленный	12 больных
-прогрессирующий	30 больных
Средняя длительность АГ	5,3±1,16 лет
Семейный анамнез АГ	61,2%
Курение	69,2% больных
ИМТ	24,3±0,3 кг/м ²
Уровень АД (мм рт.ст.): - АГ I ст.	145/95,5±2,7
- АГ II ст.	165/99,5±2,2
Риск ССО: - Низкий	1
- Средний	22
- Высокий	19
- Очень высокий	-
АКС: стенокардия	-

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ст. – степень; АКС – ассоциированные клинические состояния.

длительность АГ – 5,3±1,16 года. Активность туберкулезного процесса была подтверждена клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

На первом этапе, исходя из цели исследования, все больные прошли стандартное общеклиническое обследование: общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов, протромбиновый индекс, определение времени свертывания крови по Сухареву, общий анализ мочи с оценкой степени микроальбуминурии (МАУ), определение общего холестерина (ОХС), глюкозы крови, общего билирубина, трансаминаз, общего белка, фибриногена, фибрина, креатинина, мочевины, остаточного азота, С-реактивного белка.

С целью оценки возможной сопутствующей патологии, осложнений течения туберкулезного процесса и проводимой специфической терапии, выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и органов брюшной полости.

Состояние ССС и механизмов ее регуляции оценивали с помощью комплекса функциональных и лабораторных методов, включавших на этапе скрининга офисное измерение АД и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ).

На основании суточного мониторирования АД (СМАД) рассчитывали усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в течение суток (с.), в дневные (д.) и ночные (н.) часы, ЧСС, пульсовое АД (ПАД), индекс времени (ИВ), вариабельность (Var) АД; степень ночного снижения (СНС) АД. По данным эхокардиограммы (ЭхоКГ) в динамике оценивали показатели систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

Также определялась толщина передней стенки правого желудочка (ПСПЖ) и систолическое давление в легочной артерии (рЛА). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (г/м²). За гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) принимали ИММЛЖ > 104 г/м² у женщин и > 110 г/м² у мужчин. Особенности вегетативных влияний на гемодинамику изучали путем последовательного анализа временных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР). Рассчитывали показатели, характеризующие уровень общей вегетативной регуляции сердца: SDNN-стандартное отклонение всех интервалов R-R, CV-индекс вариабельности интервалов R-R; АМо (амплитуду моды), Мо (мода), индекс напряжения (ИН) по методике Р.М. Баевского и коэффициент реакции (Кр) при активной ортостатической пробе (АОП). Функцию эндотелия (ФЭ) оценивали на основании динамики реографического индекса (РИ) в условиях пробы на реактивную гиперемии (ПРГ). В качестве показателя, характеризующего функцию эндотелия, определяли фактор Виллебранда (ФВ) иммуноферментным методом с помощью набора реагентов на основе моноклональных антител (Axis-Shield, Норвегия-Великобритания).

На втором этапе, с целью изучения возможности медикаментозной коррекции гемодинамических изменений у больных ТБ + АГ, в течение 12 недель был назначен Нолипрел® форте (Престариум® 4 мг + индапамид 1,25 мг) 1 раз в сутки. Доза препарата не изменялась в ходе исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica for Windows 6.0». В зависимости от вида распределения применяли t-критерий Стьюдента. Средние показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

До лечения результаты офисного измерения АД составляли $165,7 \pm 2,9 / 99,5 \pm 1,4$ мм рт.ст.

При анализе СМАД пациентов с сочетанной патологией были выявлены повышенные значения всех показателей, отражающих «нагрузку давлением» за с., д. и н. Величина ПАД превышала норму у 62,5% больных, повышенная Вар САД выявлена у 35% больных д. и 47,5% больных н., ДАД – у 17,5% больных д. и 55% н. У больных АГ + ТБ также была отмечена высокая скорость утреннего подъема (УП) АД.

Несомненный интерес представлял сравнительный анализ типов суточных кривых у пациентов всех групп, поскольку в настоящее время установлена связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью и характером суточного профиля (СП) АД. При этом характер СП рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития указанных осложнений [22]. У пациентов с АГ + ТБ была обнаружена тенденция к снижению значений суточного индекса (СИ) САД и ДАД. В 47,2% случаев отмечалось отсутствие физиологического НС САД («non-dippers»), а повышенные цифры были зафиксированы у 36,8% больных («night-pickers»). Адекватное НС САД («dippers») фиксировали лишь в 15% случаев. Тенденция к чрезмерному НС АД («over-dippers») была отмечена лишь в 1% случаев.

При анализе СП ДАД адекватное НС АД отмечалось у 35,4% больных, частота выявления «night-pickers» составляла 28,7%, количество «non-dippers» – 33,2%, а «over-dippers» 2,7% соответственно.

В последние годы результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС является независимым ФР, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23]. Анализ ЧСС у больных с сочетанной патологией свидетельствовал об увеличении максимальных и минимальных значений ЧСС как за с. ($92 \pm 3,2$ уд./мин), так и д. и н. У лиц обсуждаемой группы отмечены более высокие значения ЧСС н.

Таким образом, у больных АГ + ТБ особенностями СМАД явились преобладание суточных кривых типа «non-dippers» и «night-pickers» на фоне увеличенной ЧСС, а также более высокая скорость УП АД, что позволяет рассматривать выявленные изменения в качестве незави-

симых ФР ССО и поражения органов-мишеней (ПОМ), в частности миокарда ЛЖ.

По данным ЭКГ покоя с наибольшей частотой у обследованных больных регистрировалась синусовая тахикардия и признаки ГЛЖ – 26% и 35% случаев, соответственно.

Одна из задач исследования состояла в оценке морфо-функционального состояния желудочков сердца, при этом данные ЭхоКГ свидетельствовали о наличии диастолической дисфункции ЛЖ в 54% случаев. Средний ИММЛЖ составил $141,4 \pm 4,7$ г/м² у женщин и $153,1 \pm 6,9$ г/м² у мужчин. При оценке характера ремоделирования миокарда ЛЖ было отмечено, что у 62,5% больных преобладал концентрический тип ГЛЖ. При корреляционном анализе установлена достоверная связь между Вар АД и ГЛЖ по ИММЛЖ у больных АГ + ТБ ($r=0,48$, $p<0,05$). При оценке линейных размеров ЛЖ (конечные диастолический и систолический размеры – КДР и КСР) была получена тенденция к снижению ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения (ФУ) ЛЖ при отсутствии нарушений глобальной сократительной функции ЛЖ, а также несколько более высокие значения минутного объема (МО) и сердечного индекса (возможно, вследствие фоновой тахикардии), что может свидетельствовать о начальных признаках ухудшения сократительной способности миокарда под влиянием негативных воздействий, обусловленных сочетанной патологией.

Анализ морфометрических показателей ПЖ и легочной гемодинамики выявил тенденцию к увеличению КДР ПЖ, рЛА и утолщение ПСПЖ.

При изучении диастолической функции ЛЖ по основным показателям трансмитрального кровотока: отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости наполнения в предсердную систолу (Е/А), времени замедления волны Е (DT), времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) были получены результаты, которые указывали на наличие в обследуемой группе больных признаков диастолической дисфункции ЛЖ. При этом достоверное удлинение IVRT наиболее часто сочеталось с концентрической ГЛЖ. Подобное ремоделирование ЛЖ на фоне гипертрофии ПЖ и повышения рЛА может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе те-

чения АГ у больных данной группы и требовать его своевременной фармакологической коррекции.

Основные показатели вегетативного баланса, представленные в таблице 2, свидетельствуют о нарушении ВСР у больных ТБ + АГ, проявляющиеся в существенных изменениях вегетативной регуляции кровообращения: гиперсимпатикотонии и снижении адаптационных возможностей организма. АОП приводила к достоверному увеличению ЧСС, снижению SDNN, значений Мо и увеличению ИН, свидетельствуя, таким образом, о недостаточности компенсаторных возможностей организма. Резкое снижение Кр (27,2%) указывало на ухудшение функционального состояния на фоне гиперсимпатикотонии [13].

Корреляционный анализ позволил установить зависимость между изменениями показателей вегетативной регуляции ССС и структурно-функциональными нарушениями в миокарде ЛЖ у обследованных больных. Была выявлена высокая отрицательная корреляционная связь между показателями ВСР и ИММЛЖ: у больных с концентрическим вариантом ремоделирования миокарда ЛЖ увеличение ИММЛЖ коррелировало с уменьшением показателей ВСР, отражающих активацию симпатического контура регуляции – SDNN ($r=-0,72$; $p<0,01$) и CV,% ($r=-0,78$; $p<0,01$).

Показатели диастолической функции ЛЖ также зависели от состояния вегетативной регуляции. У пациентов с выраженным удлинением IVRT было отмечено более существенное уменьшение парасимпатических влияний на сердце ($r=-0,82$; $p<0,01$), а соотношение пиков Е/А коррелировало с величиной Амо ($r=-0,73$; $p<0,01$).

Выраженность вегетативного ответа на ортостаз также зависела от наличия структурных изменений сердца: чем больше была выражена ГЛЖ, тем отчетливее был прирост симпатической составляющей временных показателей ВСР ($r=0,77$; $p<0,01$).

Проведенный корреляционный анализ позволил высказать предположение о взаимосвязи между гиперсимпатикотонией и степенью ремоделирования миокарда ЛЖ у больных АГ + ТБ как возможного патогенетического механизма, усугубляющего течение заболевания.

При оценке ФЭ у пациентов АГ + ТБ в покое отмечалось умеренно выраженное снижение РИ до $0,51\pm 0,94$. ПРГ не приводила к достоверным изменениям РИ, что свидетельство-

Таблица 2

Показатели вегетативного баланса у больных в покое и на фоне АОП

Показатели	Пациенты с сочетанием АГ и ТБ (n=42)	
	Фон	АОП
ЧСС, уд./мин	92±3,1	121±3,3*
SDNN, мс	30,3±3,1	24,6±4,4*
RRNN, мс	68,2±4,2	52,4±5,2*
CV, %	5,1±1,2	4,8±1,3
АМо, %	77,4±3,1	90,3±4,1*
Мо, сек	0,6±0,17	0,4±0,14*
ИН, у.е.	280±44,4	491±70,3*
Кр %	-	27,2±1,7*

Примечание: * - $p<0,05$ - достоверность различий показателей при АОП.

вало о нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД); была характерна высокая частота парадоксальных реакций – снижение РИ в ответ на ПРГ (52%). В то же время сохранность механизма вазодилатации у этих больных, не опосредованной через эндотелий, была подтверждена динамикой РИ на нитроглицериновый тест.

Результат анализа уровня фактора ФВ свидетельствовал об увеличении данного показателя, который в среднем составлял $170,46\pm 2,3\%$. Таким образом, и результаты ПРГ и уровень ФВ убедительно свидетельствуют о существенном нарушении ФЭ у больных АГ + ТБ. Возможно, гипоксия, интоксикация, негативные эффекты туберкулостатиков являются дополнительными весомыми факторами, ухудшающими состояние эндотелия и способствующими возрастанию риска ССО у больных этой группы.

На фоне 12-недельной терапии Нолипрелом® форте отмечена нормализация офисного АД у 65% больных, со снижением со $165\pm 2,9/99,5\pm 1,4$ до $133,4\pm 2,7/84,7\pm 1,4$ мм рт.ст. ($p<0,001$).

По данным СМАД целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, н. – у 75%. Порога гипотонии не достиг ни одной больной. Следует отметить равномерность снижения АД во все периоды мониторинга, свидетельствующую о высокой антигипертензивной активности препарата в течение с. Вместе с тем несколько более выраженное снижение АД отмечалось н., что положительно повлияло на его суточный ритм (СР). Нормализация исходно повышенной Вар АД произошла у 67% больных. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ за сутки в целом достоверно уменьшились ($p<0,001$) для САД (44,8%) и ДАД (40,1%) по сравнению с результатами до начала антигипертензивной терапии.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД на фоне терапии Нолипрелом® форте

Параметры СМАД	До лечения	Через 12 недель	Δ%
САД с., мм рт.ст.	146,9±1,8	130,3±3,0***	-11,5
САДл., мм рт.ст.	151,2±1,9	131,6±3,2***	-12,9
САДн., мм рт.ст.	137,6±2,4	117,1±3,5***	-14,9
ДАДс., мм рт.ст.	88,8±1,3	80,5±2,1**	-9,3
ДАДл., мм рт.ст.	90,1±1,2	84,7±2,0*	-6,0
ДАДн., мм рт.ст.	82,2±1,6	73,1±2,7***	-11,07
СИ САД, %	8,9±1,8	10,2±0,84***	+14,6
СИ ДАД, %	8,7±1,9	12,4±1,2***	+42,5
ИВ САДс., %	71,9±3,6	40,2±4,1***	-44,08
ИВ ДАДс., %	56,3±4,1	33,7±3,8***	-40,1
Вар САДс., мм рт.ст.	16,7±0,8	15,4±0,4*	-7,8
Вар ДАДс., мм рт.ст.	13,9±0,9	12,7±0,5*	-8,6
Скорость УП САД,	23,4±1,5	18,1±0,8*	-22,6
Скорость УП ДАД	18,2±1,3	11,1±0,9*	-39,0

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различий показателей; Δ% - динамика показателей, (%).

Несомненным положительным эффектом лечения у больных АГ + ТБ явилось достоверное снижение САДн. у «night-pickers» с соответственным уменьшением их количества с 36,8% до 12,7% ($p < 0,001$) за счет перемещения в группу «non-dippers». Таким образом, количество «dippers» достоверно увеличилось с 15% до 28,7% ($p < 0,05$), а «non-dippers» – на 11,4% ($p < 0,05$), что расценивается как прогностически благоприятный результат антигипертензивной терапии [8,14,16]. При анализе СР ДАД отмечена та же закономерность в виде уменьшения количества «night-pickers» и увеличение «dippers» ($p < 0,01$), при этом больные с типом суточных кривых «over-dippers» переместились в группу «dippers». Анализируя показатели утренней динамики АД, следует отметить достоверное снижение скорости УП САД и ДАД, что свидетельствовало об эффективном медикаментозном контроле АД в у-

тренние (у.) часы на фоне применения Нолипрела® форте (таблица 3).

Обращало на себя внимание достоверное снижение среднесуточной ЧСС (23,7%) ($p < 0,05$), что представлялось особенно важным с учетом исходно повышенных значений ЧСС у этой категории больных и данных литературы о возможной связи высокой ЧСС и риском ССО [17-19].

Динамика морфо-функциональных показателей ЛЖ характеризовалась достоверным уменьшением толщины: ЗСЛЖ на 19,6% ($p < 0,005$); МЖП на 7,5% ($p < 0,034$); ММЛЖ на 14,6% ($p < 0,005$), что сопровождалось уменьшением ИММЛЖ на 11,9% ($p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил установить сильную положительную связь между динамикой ИММЛЖ и ТЗС ЛЖ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), а также его КДР ($r = 0,60$; $p < 0,01$). На фоне антигипертензивной терапии была обнаружена тенденция к повыше-

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ показателей у больных АГ + ТБ до и после терапии Нолипрелом® форте

Показатели	До лечения	Через 12 недель лечения	Δ%
КДР ЛЖ, мм	46,8±0,62	44,9±0,54	-4
КСР ЛЖ, мм	30,7±0,75	28,8±0,64	-6,1
ТМЖП, мм	11,65±0,81	10,78±0,76	-7,5
ТЗСЛЖ, мм	11,7±0,34	9,4±0,25*	-19,6
ММЛЖ, г	201,5±14,79	172±13,42*	-14,6
ИММЛЖ, г/м ²	137,6±1,8	121,2±1,3*	-11,9
ФВ ЛЖ, %	65,2±1,16	69,8±1,14	7
КДР ПЖ, мм	24,8±0,59	23,2±0,44*	-6,4
ПСПЖ, мм	5,09±0,23	4,85±0,18	-4,7
рЛА, мм рт.ст.	25,3±0,78	23,1±0,43	-8,7
VE МК, м/с	0,68±0,04	0,78±0,03*	14,7
Е/А	0,86±0,04	1,04±0,02*	20,9
DT, мсек	255±6,8	243±5,4	-4,7
IVRT, мсек	77,9±2,8	71,5±4,7	-8,2

Примечание: достоверность различий показателей у больных до и после лечения: * - $p < 0,05$; Δ% - динамика показателей, (%).

нию ФВ ЛЖ и УО, однако выявленная динамика была статистически недостоверной.

Положительные изменения показателей ПЖ нашли отражение в уменьшении КДР ПЖ на 6,4% ($p < 0,05$) и толщины ПСПЖ на 4,7% ($p < 0,01$). Отмечено и достоверное снижение рЛА на 8,7% от исходных величин ($p < 0,05$).

Динамика показателей ЛЖ и ПЖ свидетельствует о регрессе патологического ремоделирования миокарда желудочков при терапии Нолипрелом® форте.

При оценке параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ под влиянием терапии, было установлено достоверное увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ на 14,7% ($p < 0,05$), очевидно, из-за уменьшения ригидности миокарда ЛЖ и улучшения его пассивных диастолических свойств [20]. При этом наблюдалось достоверное увеличение соотношения VE/VA на 20,9% от исходных значений ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении релаксации ЛЖ в диастолу (таблица 4).

Результаты анализа ВСР позволили определить повышение активности парасимпатического и снижение активности симпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) по достоверному увеличению SDNN на 23,7%, Мо на 16,6% и снижению АМо на 16,6% по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Оценка ИН также свидетельствовала о нормализации ранее описанных нарушений вегетативной реактивности у пациентов с АГ + ТБ, поскольку отмечено достоверное снижение этого показателя на 37,8% ($p < 0,005$) по сравнению с его величиной до лечения. Известно, что низкие значения SDNN являются независимым предиктором смертности от ССЗ [21]. Увеличение этого показателя на фоне лечения свидетельствует, таким образом, об отчетливом позитивном влиянии Нолипрела® форте на прогноз у этих больных.

АОП сопровождалась достоверным увеличением SDNN на 54,5%, Мо – на 16,7%, и снижением АМо – на 16,8% ($p < 0,005$) по сравнению с аналогичными показателями на фоне АОП до лечения, что свидетельствует о снижении избыточных симпатических регуляторных влияний на ССС в условиях проводимой антигипертензивной терапии. Заслуживает внимания факт достоверного отличия значений ИН на фоне АОП до и после лечения. При АОП показатель снизился на 60,9% ($p < 0,001$) по сравнению с его величинами до терапии Нолипрелом® форте. Подтверждением данного факта

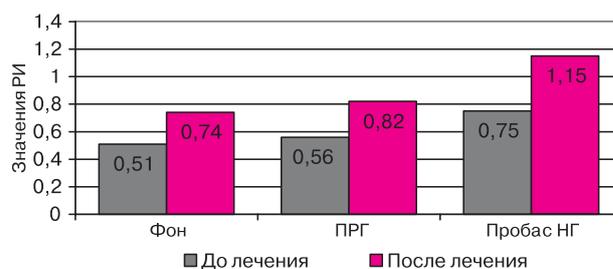


Рис. 1 Динамика РИ на фоне ПРГ и пробы с НГ у больных АГ + ТБ до и после курса антигипертензивной терапии.

является нормализация Кр, свидетельствующая о нивелировании вегетативного дисбаланса.

Результаты ПРГ и пробы с НГ по показателю РИ до и после 12-недельного курса антигипертензивной терапии у больных АГ + ТБ представлены на рисунке 1.

Следует отметить, что уже в исходном состоянии было зарегистрировано увеличение РИ на 45% ($p < 0,01$) по сравнению с его величиной до лечения, что отражало улучшение пульсового кровенаполнения исследуемого сосудистого бассейна. При ПРГ происходило повышение РИ на 46,4% ($p < 0,01$), что свидетельствовало об эффективной реализации механизма ЭЗВД, нарушенного ранее у больных АГ + ТБ. Динамика РИ на фоне контрольной пробы с НГ принципиально не отличалась от результатов, полученных до лечения.

Оценка состояния эндотелия на фоне проводимой терапии по уровню ФВ характеризовалась отчетливой положительной динамикой данного показателя, которая нашла отражение в достоверном снижении ФВ на 31,1% по сравнению с его значениями до лечения ($p < 0,001$). Уровень ФВ составил, таким образом, $124,4 \pm 2,3\%$ и в комплексе с результатами ПРГ убедительно демонстрировал корректирующее влияние фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг на ФЭ. Взаимообусловленность изменений этих показателей подтвердил проведенный корреляционный анализ, который выявил сильную отрицательную связь между ФВ и РИ ($r = -0,614$; $p < 0,05$).

Полученные результаты позволили констатировать, что 12-недельный курс антигипертензивной терапии АГ, протекающей на фоне ТБ различной локализации, оказывает выраженное корректирующее влияние на основные патогенетические звенья АГ.

Переносимость лечения Нолипрелом® форте у всех больных была хорошей. Побочные эффекты препарата, нежелательные явления, изменения биохимических показателей крови

(калий, натрий, глюкоза, трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, мочеви́на, креатинин, ОХС, ТГ, моче́вая кислота) за 12 недель лечения отсутствовали.

Заключение

При анализе полученных результатов следует подчеркнуть, что АГ + ТБ оказывают существенное негативное влияние на состояние ССС и механизмы ее регуляции. Отличительными особенностями больных с сочетанной патологией являются значительные нарушения вегетативной реактивности, преобладание суточных кривых типа «non-dippers» и «night-rickers» на фоне повышенной ЧСС, существенные структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ, характеризующиеся патологическим ремоделированием и нарушением диастолической функции, а также эндотелиальная дисфункция.

Литература

1. Инсанов А.Б., Абдуллаев Ф.М., Алхасов А.В., Алиева Л.С. Оценка степени эндотоксикоза при хроническом деструктивном туберкулезе легких. Материалы VII Росс съезда фтизиатров 2003; 104-5.
2. Баласьянц Г.С., Греймер М.С., Шпанская Л.С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких. Пробл туберк 2000; 6: 41-4.
3. Петренко В.И., Беликова Н.Н. Клиническое значение исследования простагландинов групп F_{2α} и E у больных туберкулезом легких. Туберкулез. Киев 1991; вып. 23: 128-30.
4. Визель А.А., Фахрутдинова И.Д. Гемодинамика малого и большого круга кровообращения у больных туберкулезом легких. Пробл туберк 1986; 3: 21-5.
5. Каминская Г.О., Мартынова Е.В. Функциональный статус тромбоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких. Пробл туберк 2002; 1: 42-4.
6. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. Москва 2004; 208 с.
7. Шилов У.С., Андросова С.А. Лекарственные поражения почек. Врач 2002; 6: 47-9.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Cons Med, приложение «Системные гипертензии» 2006; 7(1): 22-5.
9. Brown CL, Backhouse CI, Grippat JC, Santoni JP. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. Eur J Clin Pharmacol 2006; 39: 327-32.
10. Малая Л.Т. Диагностика и лечение болезней сердца и сосудов, обусловленных туберкулезом. Киев 1969; 508 с.
11. Шугаева С.Н. Определение степени выраженности специфической интоксикации у больных туберкулезом легких с помощью математического анализа изменения сердечного

Комбинированная антигипертензивная терапия Нолипрелом® форте способствовала к стабильному и равномерному антигипертензивному эффекту в течение суток, а также достоверному снижению АД н., что позволяло нормализовать СР АД у большинства пациентов.

Лечение Нолипрелом® форте вызвало выраженный регресс ГЛЖ: при этом происходило улучшение не только систолической, но и диастолической функций миокарда ЛЖ. На фоне терапии имела место нормализация вегетативных влияний на ССС и улучшение ФЭ.

Лечение Нолипрелом® форте характеризовалось хорошей переносимостью; побочные эффекты и нежелательные явления отсутствовали.

Все это позволяет рекомендовать включение Нолипрела® форте в схему лечения больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса.

- ритма. Московский НИИ туберкулеза. Труды. Москва 1989, т 115: 57-60.
12. Ярыгин Н.Е. Патоморфология вегетативной нервной системы при туберкулезе. Москва 1956; 278 с.
13. Жемайтис Д.И. Статистический анализ деятельности синусово-артериального узла в норме и патологии. Математические методы анализа ритма сердца. Москва 1997; 80-7.
14. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Cons Med, приложение «Артериальная гипертензия» 2001; 3-14.
15. Лачинян С.Р. Изменение сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом. Автореф диссерт докт мед наук. Москва 1968.
16. Frohlich E, Apstein C, Chobanian A, et al. The heart in hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 998-1008.
17. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. Гипертония на рабочем месте (современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение). РМЖ 2002; 10(4): 196-200.
18. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце 2002; 1(5): 232-4.
19. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 967-74.
20. Devereux R, Pini R, Aurigemma G, Roman M. Measurement of LV mass: methodology and expertise. J Hypertens 1997; 15: 801-9.
21. Алиева А.М., Копелов А.М., Касатова Т.Б. Оценка вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии. Леч дело 2004; 1: 53-7.
22. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение. Москва 1999; 211 с.
23. Ерофеева С.Б., Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Место ивабрадина – первого If ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качеств клин практ 2006; 1: 10-22.

Поступила 27/06-2007