

Оценка плеiotропных эффектов небиволола: влияние на параметры микроциркуляции и костную ткань у женщин постменопаузального периода с мягкой артериальной гипертонией

Тепоян И. А., Небиеридзе Д. В., Скрипникова И. А., Сафарян А. С., Новиков В. Е., Мурашко Л. М., Выгодин В. А.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние небиволола на микроциркуляцию (МЦ) и минеральную плотность кости (МПК) у женщин в постменопаузальном периоде с мягкой артериальной гипертонией (АГ) и остеопенией.

Материал и методы. В рандомизированное, контролируемое исследование были включены 56 женщин постменопаузального периода в возрасте 50-65 лет с остеопенией и мягкой АГ. В течение 12 мес. основная группа (n=28) получала лечение небивололом от 2,5 до 5 мг/сут., и контрольная группа (n=28) — ателололом от 25 до 50 мг/сут. Исходно и через 12 мес. проводился клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение артериального давления, регистрация электрокардиограммы, количественное определение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и исследование МЦ с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока. Также определяли уровень ионизированного кальция (Ca^{2+}), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), С-телопептида коллагена I типа (СТХ).

Результаты. На фоне терапии мягкой АГ небивололом в течение 12 мес. выявлено увеличение МПК в позвоночнике по Т-критерию с $-1,7 \pm 0,4SD$ до $-1,4 \pm 0,53$ ($p < 0,001$), в шейке бедра (ШБ) с $-1,4 \pm 0,44SD$ до $-1,27 \pm 0,5SD$ ($p = 0,015$), в проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ) с $-0,58 \pm 0,4SD$ до $-0,49 \pm 0,4SD$ ($p = 0,003$), в то время как в группе контроля на фоне терапии ателололом МПК позвоночника

по Т-критерию уменьшилась с $-1,5 \pm 0,7SD$ до $-1,6 \pm 0,64SD$ ($p < 0,001$), в ШБ с $-1,3 \pm 0,64SD$ до $-1,5 \pm 0,65$ ($p = 0,0005$), МПК ПОБ оставалась стабильной ($p = 0,3$). В основной группе отмечалось увеличение показателя МЦ на $107,4 \pm 11,2\%$ ($p < 0,001$) и индекса эффективности МЦ на $318 \pm 53\%$ ($p < 0,001$), в контрольной группе показатель МЦ снизился на $15,7 \pm 8,5\%$ ($p = 0,07$), снижение индекса эффективности МЦ не было достоверным. На фоне терапии небивололом выявлено снижение уровня СТХ в сыворотке крови на $17,7 \pm 2,6\%$ ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе отмечено повышение этого показателя на $44,7 \pm 11,2\%$ ($p < 0,001$). Динамика МПК во всех исследуемых отделах, показателей МЦ, уровня СТХ на фоне терапии в течение 12 мес. достоверно различалась между основной и контрольной группами.

Заключение. В исследовании был продемонстрирован положительный эффект небиволола на МПК и МЦ.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, микроциркуляция, небиволол, ателолол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(2): 26–31
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-26-31>

Поступила 02/02-2016

Принята к публикации 29/02-2016

Assessment of pleiotropic effects of nebivolol: influence on microcirculation parameters and bone tissue in postmenopausal women with mild arterial hypertension

Teпоjan I. L., Nebieridze D. V., Skripnikova I. A., Safarjan A. S., Novikov V. E., Murashko L. M., Vygodin V. A.
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To assess influence of nebivolol on microcirculation (MC) and mineral density of bones (MDB) in postmenopausal women with mild arterial hypertension (AH) and osteopenia.

Material and methods. To randomized controlled study were included 56 women of postmenopausal period at the age 50-65 y.o. with osteopenia and mild AH. During 12 months the main group (n=28) were taking nebivolol 2,5-5 mg, and controls (n=28) — atenolol 25-50 mg. At baseline and in 12 months clinical investigation was done, with anthropometry, blood pressure measurement, electrocardiogram registration, and qualitative MDB assessment via double energetic x-ray absorptiometry and assessment of MC with the application of computerized monochannel laser analyzer of capillary flow. In addition,

we measured the levels of ionized calcium (Ca^{2+}), total alkaline phosphatase (TAP), C-telopeptide of collagen I type (CTP).

Results. At the background of mild AH therapy with nebivolol during 12 months there was increase of MDB in the spine by T-criterium from $-1,7 \pm 0,4SD$ to $-1,4 \pm 0,53$ ($p < 0,001$), in femoral cervix (FC) from $-1,4 \pm 0,44SD$ to $-1,27 \pm 0,5SD$ ($p = 0,015$), in proximal part of femur (PPF) from $-0,58 \pm 0,4SD$ to $-0,49 \pm 0,4SD$ ($p = 0,003$), however in control group on atenolol there was decrease of MDB of the spine by T-criteria from $-1,5 \pm 0,7SD$ to $-1,6 \pm 0,64SD$ ($p < 0,001$), in FC from $-1,3 \pm 0,64SD$ to $-1,5 \pm 0,65$ ($p = 0,0005$), MDB of PPF was stable ($p = 0,3$). In the main group there was difference of MC value by $107,4 \pm 11,2\%$ ($p < 0,001$) and MC effectiveness index by $318 \pm 53\%$ ($p < 0,001$), in control group

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 336-26-41

e-mail: Tepoyanil@mail.ru; IFedorchenko@gnicpm.ru

[Тепоян И. Л.* — врач-кардиолог, Небиеридзе Д. В. — д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, Сафарян А. С. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактики метаболических нарушений, Новиков В. Е. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза, Мурашко Л. М. — н.с. отдела профилактики остеопороза, Выгодин В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики].

MC value decreased by $15,7 \pm 8,5\%$ ($p=0,07$), decrease of MC effectiveness index was not significant. During therapy, there was decrease of CTP in serum by $17,7 \pm 2,6\%$ ($p<0,001$), though in control group this parameter increased by $44,7 \pm 11,2\%$ ($p<0,001$). Dynamics of MDB in all studied regions, of MC parameters, of CTP level on therapy during 12 months significantly differed between main and control groups.

Conclusion. In the study, we showed positive effect of nebivolol on MDB and MC.

Key words: mineral density of bone tissue, microcirculation, nebivolol, atenolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016: 15(2): 26–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-26-31>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВСС — внутрисосудистое сопротивление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗСТ — застойно-стазический тип, ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МПК — минеральная плотность кости, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, НЦТ — нормоциркуляторный тип МЦ, ОкП — окклюзионная проба, ОП — остеопороз, ОЩФ — общая щелочная фосфатаза, ПМ — показатель микроциркуляции, ПМmax — максимальный показатель микроциркуляции во время постокклюзионной гиперемии, ПОБ — проксимальный отдел бедренной кости, РКК — резерв капиллярного кровотока, САД — систолическое артериальное давление, СКО — среднее квадратичное отклонение, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — спастический тип МЦ, ШБ — шейка бедра, ЧСС — частота сердечных сокращений; β -АБ — бета-адреноблокаторы, Ca^{2+} — кальций ионизированный, СТХ — С-телопептид коллагена I типа, Kv — коэффициента вариации тканевого кровотока, NO — оксид азота, T $\frac{1}{2}$ — время полувосстановления кровотока при ОкП.

Введение

По результатам эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца являются наиболее распространенными заболеваниями среди взрослого населения и характеризуются высокой степенью риска преждевременной смерти. По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз (ОП) также признан одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, инсультом, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. По мнению экспертов Международного фонда остеопороза, данное заболевание приобретает масштабы эпидемии и может быть отнесено к числу социально значимых проблем здравоохранения многих стран.

В последние годы увеличилось количество сообщений о том, что ОП и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут иметь общие механизмы развития [1]. Патогенетическая связь этих заболеваний была изучена в целом ряде клинических исследований [2, 3]. Высказано предположение, что низкая минеральная плотность кости (МПК) может непосредственно выступать в роли фактора риска развития атеросклероза коронарных артерий [4]. Частота АГ у пациентов с переломами позвонков была достоверно выше, составив 41,1%, чем у пациентов без переломов позвонков — 31,5% [1]. Общеизвестно, что заболеваемость ССЗ и ОП увеличивается с возрастом, а число людей в мире в возрасте ≥ 60 лет растет.

У женщин в постменопаузальном периоде происходит целый каскад нарушений, приводящих к обеим патологиям. Среди этих нарушений важную роль играют повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и дисфункция эндотелия. В экспериментальных исследованиях было показано, что активация СНС с вовлечением лептина замедляет образование костной ткани и стимулирует ее разрушение, что, в конечном итоге способствует снижению МПК и повышению риска переломов. Известно, что гиперлептинемия ассоциируется с рядом атерогенных эффектов, включая дисфункцию эндотелия, окислительный стресс,

индуцирует воспалительные реакции и ингибирует костное формирование.

Во время менопаузы в условиях дефицита эстрогенов снижается продукция оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, что приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям костного метаболизма, поскольку NO оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты. Предполагают, что одним из механизмов снижения МПК является ухудшение перфузии костной ткани, нарушения в системе микроциркуляции (МЦ).

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлечен к изучению МЦ при различных патологических состояниях. Расстройства МЦ играют весьма важную роль в патогенезе многих заболеваний, поэтому объективная регистрация нарушений МЦ может дать важную информацию как в более глубоком понимании происхождения различных симптомов заболевания, так и оказать помощь в более дифференцированном подборе медикаментозной терапии [4].

В зарубежных исследованиях было показано, что β -адреноблокаторы (β -АБ), подавляя активность СНС, способствуют увеличению МПК и снижают риск переломов. В других исследованиях не был подтвержден такой потенциал β -АБ [5]. Частично разрешить противоречия смогли углубленные исследования, в которых оказалось, что кардиоселективные β -АБ больше снижают риск переломов, чем неселективные. Необходимо отметить, что большинство исследований, в которых изучалась связь β -АБ с костной тканью и риском переломов, носили ретроспективный характер [6].

Интерес вызывает появившаяся публикация о том, что небиволол, обладающий вазодилатирующим эффектом (за счет увеличения синтеза NO), может быть препаратом выбора при сочетании АГ с остеопенией, т.к. наряду с антигипертензивным эффектом может влиять на костное ремоделирование с помощью разных механизмов, основным из которых является улучшение МЦ за счет NO, и оказывать таким образом профилактическое действие на развитие ОП [7]. Для оптимизации подхо-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток

Параметр	Основная группа (n=28) M±m	Контрольная группа (n=28) M±m
Возраст, лет	58,9±1,0	55,4±0,9*
Рост, см	160,9±1,2	161,3±1,3
Вес, кг	73,9±1,4	70,3±2,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±0,7	27,1±1,1
Наличие факта курения, n (%)	1 (3,6)	1(3,6)
Продолжительность постменопаузы, лет	11,4±1,3	7,5±1,2*
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	143,2±1,5
ДАД, мм рт.ст.	85,8±1,2	88,6±1,0
ЧСС, уд./мин	70,3±1,5	71,6±1,6
МПК (L1-L4), г/см ²	0,867±0,008	0,886±0,02
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,08	-1,48±0,14
МПК ШБ, г/см ²	0,696±0,009	0,698±0,013
Т-критерий ШБ, SD	-1,39±0,08	-1,36±0,12
МПК ПОБ, г/см ²	0,872±0,010	0,843±0,019
Т-критерия ПОБ, SD	-0,58±0,078	-0,79±0,158
ПМ, перф. ед.	2,03±0,12	2,06±0,13
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,40±0,04
Кк, %	20,29±1,32	21,28±2,14
ПМтах, перф. ед.	5,93±0,51	7,74±0,60*
РКК, %	313,9±25,7	379,9±28,5
Т ½, с	17,69±1,75	17,1±0,87
Уровень СТХ, нг/мл	0,367±0,031	0,369±0,028
Уровень Са ²⁺ , ммоль/л	1,29±0,02	1,31±0,01
Уровень ОЩФ, Е/л	202,2±10,7	185±8,5

Примечание: * — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

дов к лечению АГ у женщин в постменопаузе, имеющих факторы риска ССЗ и переломов, было принято настоящее исследование.

Цель — оценить влияние небиволола на МПК и параметры МЦ у женщин в постменопаузальном периоде с мягкой АГ и остеопенией.

Материал и методы

В сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование были включены 56 женщин, находящихся в постменопаузальном периоде в возрасте 50–65 лет, не принимавшие регулярно какие-либо препараты, с остеопенией и мягкой АГ: систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 и ≤ 159 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 и ≤ 99 мм рт.ст. Критериями включения, помимо возраста, наличия остеопении и мягкой АГ, были подписание пациенткой информированного согласия, отсутствие на ЭКГ атриовентрикулярной блокады II–III ст. Критериями исключения являлись нарушения ритма сердца, наличие заболеваний, вызывающих вторичный ОП — ревматоидный артрит, системная красная волчанка, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет; злокачественные заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, регулярный прием препаратов, способствующих снижению костной массы, низкотравматические переломы в анамнезе и тяжелые соматические заболевания, металлоконструкции или эндопротезы в областях измерения МПК.

Всем пациенткам до начала исследования и через 12 мес. проводили клинический осмотр, антропометрическое обследование, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрация ЭКГ, количественное определение МПК

и исследование МЦ. Количественное определение МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеоденситометре DELPHI W фирмы HOLOGIC (США) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ) в переднезадней проекции. Фиксировались абсолютные значения МПК в г/см² и Т-критерии в стандартных отклонениях (SD) в указанных выше областях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ для женщин в постменопаузе (≥ 50 лет) снижение МПК определяли по Т-критерию, где значение от $-1,0$ до $-2,4$ SD соответствовало остеопении.

Исследование состояния МЦ проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с применением компьютеризированного одноканального лазерного анализатора капиллярного кровотока “ЛАКК-02” — исполнение 1 (НПП “Лазма”, Россия). Выбор метода ЛДФ обусловлен тем, что ЛДФ позволяет оценить, как общий уровень периферической перфузии, так и особенности функционирования, регуляции кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР). В течение 10 мин производилась запись исходной ЛДФ-граммы — исследовался базальный кровоток. Далее проводилась окклюзионная проба (ОкП) с целью выявления адаптационных резервов системы МЦ, а также для оценки общего функционального состояния МЦР. В течение первой минуты фиксировали исходную величину показателей МЦ, затем в предварительно наложенную на плечо пациентки манжету тонометра накачивался воздух до уровня 250 мм рт.ст. После 3-минутной окклюзии воздух из манжеты быстро выпускался, и на протяжении следующих 6 мин регистрировалась ЛДФ-грамма, отражающая восстановление кровотока. Обработка зарегистрированных данных проводилась с помощью программного обеспечения.

Таблица 2

Динамика уровня АД и ЧСС на фоне терапии

Параметр	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=28)	
	M±m		M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
САД, мм рт.ст.	143,4±1,9	121,4±0,8*	143,2±1,5	119,4±0,6*
ДАД, мм рт.ст.	85,8±1,2	72,3±0,7*	88,6±1,0	70±1,0*†
ЧСС, уд./мин	70,3±1,5	61,2±0,9*	71,6±1,6	59,6±0,6*

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в той же группе, † — $p < 0,001$ при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Таблица 3

Параметры базального кровотока в МЦР на фоне антигипертензивной терапии

Показатель МЦР	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=28)	
	M±m		M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
ПМ, перф. ед.	2,03±0,12	3,93±0,15*	2,06±0,13	1,54±0,11*††
СКО, перф. ед.	0,41±0,03	0,84±0,06*	0,40±0,04	0,25±0,02*††
Kv, %	20,29±1,32	24,27±1,61*	21,28±2,14	18,43±1,75††
ВСС, %	5,39±0,57	1,68±0,14*	5,52±0,60	6,75±0,70††
ИЭМ, у.е.	3,80±0,43	12,07±0,81*	3,09±0,25	2,59±0,15*††
ПМmax, перф. ед.	5,93±0,51	9,67±1,17*	7,74±0,60	5,73±0,59*††
РКК, %	313,9±25,7	459,2±52,4*	379,9±28,5	361,7±37,5†
T ½, с	17,69±1,75	29,52±1,33*	17,1±0,87	19,74±0,77*††

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в той же группе, † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,001$ при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

Исходно и через 12 мес. приема антигипертензивной терапии в сыворотке крови определялись показатели кальциевого обмена и костного метаболизма: кальций ионизированный (Ca^{2+}), общая щелочная фосфатаза (ОЩФ), С-телопептид коллагена I типа (СТХ) методом β -crosslaps.

Пациентки были рандомизированы методом случайных чисел, сформированы две группы — основная из 28 женщин, получающих лечение небивололом 2,5–5 мг 1 раз в сут., и контрольная (n=28), получавших терапию атенололом 25–50 мг 1 раз в сут.

Статистика и планирование результатов настоящего исследования были выполнены на основе стандартных алгоритмов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (SAS-Institute, США). Количественные показатели — антропометрические данные, длительность постменопаузы, результаты денситометрии и МЦ, представлены в виде средних величин (M) ± ошибка среднего (m). Оценка достоверности межгрупповых различий для количественных показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При оценке достоверности динамики показателей за время лечения использовали t-критерий Стьюдента для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по большинству параметров, за исключением возраста, продолжительности постменопаузы (разница между группами не превышает 5-летний период) и максимального значения показателя МЦ (ПМ) при проведении ОкП.

На фоне 12 мес. приема небиволола и атенолола отмечалось достоверное снижение САД, ДАД и ЧСС с достижением целевого уровня (таблица 2). Аналогичные результаты получены как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [8].

Результаты исследования ПМ в покое и при функциональной пробе представлены в таблице 3.

По результатам ЛДФ получен исходно сниженный уровень базального кровотока, что проявляется низким уровнем ПМ в основной (2,03±0,12 перф. ед.) и контрольной (2,06±0,13 перф. ед.) группах. Снижение ПМ у пациентов с АГ подтверждено и другими исследователями [4, 9]. По данным ЛДФ, базальный кровоток у пациентов основной группы на фоне терапии небивололом характеризовался увеличением ПМ: исходно — 2,03±0,12 перф. ед., на терапии 3,93±0,15 перф. ед., ($p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении тканевой перфузии, а также увеличением коэффициента вариации тканевого кровотока (Kv) с 20,29±1,32% до 24,27±1,61% ($p < 0,001$), что косвенно отражает улучшение адаптации системы МЦ к постоянно меняющимся потребностям тканей и возможное увеличение эффективности функционирования активных механизмов регуляции микрокровотока. В группе контроля отмечалось снижение ПМ с 2,06±0,13 перф. ед. до 1,54±0,11 перф. ед. ($p < 0,01$) и Kv с 21,28±2,14% до 18,43±1,75% ($p = 0,09$), что было расценено как ухудшение тканевой перфузии.

На терапии небивололом отмечается снижение внутрисосудистого сопротивления (ВСС) МЦР на 3,7±0,6% ($p < 0,001$), на терапии атенололом выяв-

Таблица 4

Динамика параметров костной ткани на фоне антигипертензивной терапии

Параметр	Основная группа (n=28)		Контрольная группа (n=28)	
	M±m		M±m	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
МПК (L1-L4), г/см ²	0,867±0,008	0,894±0,011*	0,886±0,015	0,872±0,013* ^{†††}
Т-критерий (L1-L4), SD	-1,66±0,08	-1,39±0,10*	-1,48±0,14	-1,59±0,12* ^{†††}
МПК ШБ, г/см ²	0,696±0,49	0,71±0,06	0,698±0,07	0,684±0,07* ^{†††}
Т-критерий ШБ, SD	-1,39±0,44	-1,27±0,5*	-1,36±0,64	-1,48±0,65* ^{†††}
МПК ПОБ, г/см ²	0,872±0,05	0,883±0,05*	0,843±0,1	0,840±0,1 [†]
Т-критерия ПОБ, SD	-0,579±0,4	-0,486±0,4*	-0,793±0,84	-0,829±0,93* ^{††}

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением в той же группе, [†] — $p < 0,05$, ^{††} — $p < 0,01$, ^{†††} — $p < 0,001$ при сравнении с аналогичным показателем в противоположной группе.

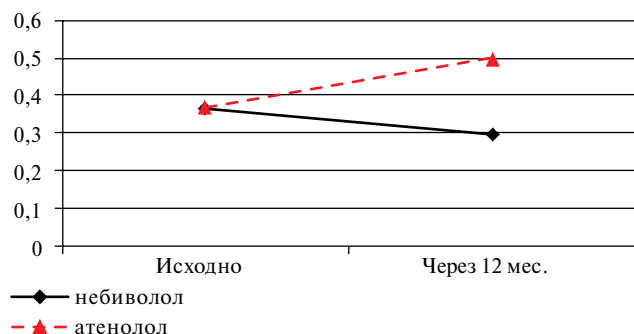


Рис. 1 Динамика уровня СТХ на фоне антигипертензивной терапии.

лено увеличение ВСС на $1,2 \pm 0,8\%$, что не достигло достоверного уровня.

Индекс эффективности МЦ (ИЭМ) является интегральной характеристикой соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевой перфузии. В представленном исследовании получено статистически значимое увеличение ИЭМ в основной группе на $318 \pm 53\%$ ($p < 0,001$), в то время как в группе контроля отмечалось снижение ИЭМ на $6,5 \pm 7,3\%$, не достигшее достоверного уровня ($p = 0,378$).

При ОкП в основной группе отмечалось значимое увеличение максимального ПМ (ПМmax) во время постокклюзионной гиперемии на $120 \pm 37\%$ ($p < 0,01$), которая считается преимущественно нейrogenной реакцией и реализуется при участии NO и нейропептида кокальцигенина. В контрольной группе отмечена обратная динамика этого параметра, что может указывать на усугубление застойно-стазических явлений в веноулярном звене МЦР. В группе контроля также отмечалось достоверное снижение резерва капиллярного кровотока (РКК) на $24 \pm 7,9\%$ ($p < 0,01$), что отражает угнетение вазомоторных реакций, приводящее к нарушению компенсаторно-приспособительных механизмов МЦР. По данным некоторых исследований, РКК у пациентов с АГ ниже, чем у здоровых лиц [4, 12]. На фоне терапии небивололом РКК увеличился на $82,7 \pm 28,5\%$ ($p < 0,001$). Время полувосстановления капиллярного кровотока (Т_{1/2}) до терапии в обеих группах было снижено, что свидетельствует о более быстрой нормализации кровотока за счет высокой реактивности прекапилля-

ров, т.е. их склонности к спазму, вероятно, за счет измененной вазодилатирующей способности эндотелия. На фоне терапии Т_{1/2} в основной группе достоверно выросло и достигло уровня нормальных значений, что составляет 25-40 с. В группе контроля показатель также достоверно увеличился, однако нормальных значений не достиг.

Комплексная оценка результатов исследования МЦ позволила выявить у пациенток гетерогенность гемодинамических типов МЦ. До лечения в основной группе 57,14% пациенток имели спастический тип МЦ (СТ), 7,14% застойно-стазический тип МЦ (ЗСТ), также 7,14% имели гиперемический тип МЦ и у 28,57% был выявлен нормоциркуляторный тип (НЦТ) МЦ. В группе контроля до терапии 64,29% пациенток имели СТ, 7,14% — ЗСТ, 7,14% — гиперемический тип МЦ и 21,43% — НЦТ. На фоне терапии небивололом увеличилось количество пациенток с НЦТ МЦ и достигло 64,29% ($p < 0,01$), количество больных со СТ МЦ снизилось до 28,57% ($p < 0,05$), гиперемический тип МЦ сохранялся у 7,14%, ЗСТ не определялся после 12 мес. приема небиволола ($p < 0,05$). На фоне терапии атенололом достоверной динамики гемодинамических типов МЦ получено не было. По некоторым данным у пациенток с АГ наиболее распространены СТ и ЗСТ [13]. Полученные результаты в целом согласуются с данными других авторов [9, 11].

Таким образом, можно судить о положительном влиянии небиволола на МЦ, что выражается в увеличении перфузии, снижении шунтового кровотока, ВСС, снижении спастических и застойных явлений в МЦР, в то время как на фоне терапии атенололом отмечается отрицательная динамика основных показателей МЦ, не всегда достигающая достоверного значения.

В соответствии с задачами настоящего исследования пациенткам для оценки состояния костной ткани проводилась денситометрия. Динамика МПК и Т-критерия на фоне терапии представлена в таблице 4.

За время исследования у пациенток основной группы отмечено значимое увеличение МПК во всех исследуемых отделах скелета, в то время как в контрольной группе этого не наблюдалось. Таким образом, можно рассматривать значимое увеличение костной

массы на фоне терапии небивололом, а динамику показателей денситометрии на терапии ателололом можно расценивать как физиологическую потерю.

Была отмечена значимая динамика уровня СТХ — фрагмента коллагена I типа, на долю которого приходится >90% органического матрикса кости. В результате ремоделирования костной ткани коллаген I типа разрушается, при этом его фрагменты попадают в кровь, одним из таких фрагментов является СТХ. При резорбции костной ткани коллаген I типа разрушается быстрее, и при этом соответственно повышается содержание фрагментов коллагена в крови. СТХ является наиболее часто используемым маркером костной резорбции. В представленном исследовании отмечалось снижение уровня данного маркера в основной группе и повышение его в контрольной. Динамика СТХ в основной и контрольной группах представлена на рисунке 1.

Выполненное исследование подтвердило антигипертензивный и пульсурежающий эффекты небиволола и ателолола. Значимое увеличение МПК и улучшение показателей МЦ у пациенток основной группы может быть подтверждением гипотезы [7] о том, что у пациенток с остеопенией небиволол может быть препаратом выбора при лечении АГ.

Динамика параметров МЦ у пациенток с АГ согласуется с данными других авторов [4, 9-11]. В крупномасштабном 20-летнем исследовании австралийских ученых было показано, что регулярный прием β -АБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие ОП у 50% пациентов [14]. Достоверно более высокая МПК была отмечена и в проспективном исследовании [15] у лиц, принимающих β -АБ в сравнении с нелечеными пациентами. Однако

авторы учитывали факт приема любых β -АБ, не разделяя пациентов, получавших терапию данными препаратами, на отдельные подгруппы. Принимая во внимание, что с 45 лет начинается физиологическая потеря костной массы на 1-2% в год, можно предположить, что ателолол не оказывал влияния на динамику МПК у пациенток контрольной группы.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании подтвердилось предположение о том, что небиволол в сравнении с ателололом оказывает положительное влияние на костную массу и снижает скорость костного обмена, вероятно, за счет улучшения костной перфузии. Об этом свидетельствует увеличение в основной группе и снижение в группе контроля параметров базального кровотока — ПМ, среднего квадратичного отклонения (СКО) и K_v , разнонаправленная динамика ИЭМ в двух группах, данные ОкП, снижение уровня маркера костной резорбции в сыворотке крови — СТХ на фоне терапии небивололом. Таким образом, продемонстрирована возможность небиволола оказывать положительное влияние не только на уже известные кардиометаболические факторы риска ССЗ, но и на МПК за счет улучшения МЦ. Результаты работы имеют важное практическое значение, поскольку способность небиволола оказывать профилактическое действие на развитие ОП, может увеличить приверженность пациенток лечению антигипертензивными препаратами и предоставить возможность врачам одновременно влиять на коморбидные состояния. Вместе с тем, полученные результаты необходимо подтвердить в крупномасштабных исследованиях.

Литература

- Gandolini G, Grossi E, Bevilacqua M. Is the association between hypertension and bone osteoporotic fracture expressing a real interdependence? Diue from GISMO Lombardia database. J Bone Miner Res 2008; 23: S 329: Abstract SU 346.
- Peres-Castrillon JL, De Luis D, Duenas-Laita A. Atherosclerosis and osteoporosis. Minerva Med. 2008; 99(1): 4-54.
- Sennerby U, Farahmand B. Cardiovascular disease and future risk of hip fracture in women. Osteoporosis Int 2007; 18(10): 1355-62.
- Makolkin VI, Podzolkov VI, Branko VV. Microcirculation in cardiology. М., 2004; 135p. Russian (Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004; 135 с).
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338: 335-8.
- Sobchenko KE, Skripnikova IA, Abirova ES, et al. Effect of betaadrenoblockers on the bone mineral density. Osteoporosis and osteopaties 2013; 1: 35-8. Russian (Собченко К. Е., Скрипникова И. А., Абилова Э. С. и др. Эффект бета-адреноблокаторов на минеральную плотность кости. Остеопороз и остеопатии 2013; 1: 35-8).
- Toker A, Gulcan E, Toker S. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: hypothesis. Tropical Journal of pharmaceutical research 2009; 8 (2): 181-6.
- Buvalcev VI, Nebieridze DV, Spasskaya MB. Research of efficiency and safety of a nebivolol at patients with an arterial hypertension in the conditions of polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2003; 2(1): 9-16. Russian (Бувальцев В. И., Небиеридзе Д. В., Спасская М. Б. Исследование эффективности и безопасности небиволола у больных артериальной гипертензией в условиях поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2(1): 9-16).
- Nazarova AV, Nazarova OA. Parameters of microcirculation and their interrelation with the speed of distribution of a pulse wave at patients with arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13: 80. Russian (Назарова А. В., Назарова О. А. Параметры микроциркуляции и их взаимосвязь со скоростью распространения пульсовой волны у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13: 80).
- Kozlov VI. Microcirculation: assessment of a state and diagnostics of frustration of a capillary blood-groove. Angiology and vascular surgery: mater. of the IV Rus. conf. With the international participation "Mikrotsirkulyatsiya in clinical practice" 2012; 8, pril.: 6-7. Russian (Козлов В. И. Микроциркуляция крови: оценка состояния и диагностика расстройств капиллярного кровотока. Ангиология и сосудистая хирургия: матер. IV Всерос конф с международным участием "Микроциркуляция в клинической практике" 2012; 8, прил.: 6-7).
- Fedorovich AA. Functional condition of regular mechanisms of a microcirculator blood-groove in norm and at arterial hypertension according to a laser Doppler floumetry. Regionalny blood circulation and microcirculation 2010; 1(33): 49-60. Russia. (Федорович А. А. Функциональное состояние регулярных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2010; 1 (33): 49-60).
- Kozlov VI, Azishov GA, Gurova OA, et al. Laser Doppler floumetry in an assessment of a state and frustration of a mikrotsirklyation of blood: a grant for doctors. М., 2012; 32p. Russian (Козлов В. И., Азищов Г. А., Гурова О. А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Метод пособие для врачей. М., 2012; 32с).
- Schoofs M, Sturkenboom P, Van Leeuwen J. Use of beta-blockers is associated with BMD and fracture risk. Bone 2005; 36S2: 129-30.
- Yang S, Nguyen D, Center GR. Assosiation between beta-blockers use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48(3): 451-5.
- Turker S, Karatosum V, Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. Clin Orthop 2006; 443: 73-4.