

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

# Современная стратегия неотложной медицинской помощи при гипертоническом кризе

Статья посвящена обсуждению современных подходов к диагностике и лечению при осложненном и неосложненном гипертоническом кризе. Рассмотрены варианты выбора антигипертензивных препаратов в зависимости от характера поражения органов-мишеней при гипертоническом кризе. Приведены данные о наиболее часто назначаемых лекарственных средствах при осложненном и неосложненном гипертоническом кризе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертонический криз, лечение.

## Введение

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) представляет серьезную клиническую проблему, непосредственно определяющую ближайший и отдаленный прогноз пациента (Andersen U.O., 2017). Результаты обсервационных, клинических и проспективных исследований показали, что адекватный контроль АГ в рутинной клинической практике — скорее исключение, чем правило (Go A.S. et al., 2014; Janke A.T. et al., 2016). Лишь 10–15% всех больных АГ достигают целевого уровня артериального давления (АД) и способны поддерживать его на этом уровне достаточно долго (National Heart, lung, and Blood Institute, 2003; CDC, 2011). В течение 3 лет около 30% всех пациентов с неконтролируемой АГ умирают от мозгового инсульта, терминальной почечной дисфункции или сердечной недостаточности (Hoekstra J., Qureshi A., 2008; Heath I., 2016). При этом каждый 4-й случай смертельного исхода при неконтролируемой АГ связан с гипертоническим кризом (Vidt D.G., 2001; Mozaffarian D. et al., 2016). Несмотря на то что общее количество пациентов с АГ, обращающихся за медицинской помощью по поводу гипертонического криза, незначительно и не превышает 1–3% ежегодно, роль этого неотложного состояния в повышении кардиоваскулярного риска и риска ургентной госпитализации несомненна (Stewart D.L. et al., 2006; Pergolini M.S., 2009; Adhikari S., Mathiasen R., 2014). Гипертонические кризы, в 1/2 случаев приводящие к катастрофическим последствиям (рис. 1), требуют специфического лечения и определенных организационных мероприятий, цель которых — предупреждение поражения органов-мишеней, снижение риска смерти и улучшение выживаемости (National Heart, lung, and Blood Institute, 2003; Johnson W., Nguyen M.L., Patel R., 2012).

Настоящая публикация посвящена обсуждению современных подходов к диагностике и лечению при осложненном и неосложненном гипертоническом кризе.

## Гипертонический криз: определение

Гипертонический криз — одна из форм неотложных клинических ситуаций, развивающихся при АГ (Aggarwal M., Khan I.A., 2006; Mancia G. et al., 2013). Действующие рекомендации определяют гипертонический криз как относительно острое выраженное повышение уровня систолического и/или диастолического АД  $>220$  и  $>120$  мм рт. ст. соответственно, что сопровождается угрозой возникновения или прогрессированием поражения органов-мишеней вследствие нарушения ауторегуляции их перфузии, непосредственно угрожающих жизни больного (Rodríguez M.A. et al., 2010; Liakos C.I. et al., 2015). К последним ситуациям относят неврологический дефицит, острую гипертензивную энцефалопатию, инфаркт мозга, интракраниальное кровоизлияние, острый тромбоз центральной вены сетчатки, отслойку сетчатки, острую сердечную недостаточность, отек легкого, острый коронарный синдром/инфаркт миокарда, расслаивающую аневризму аорты, почечную недостаточность и эклампсию (Mancia G. et al., 2013; Henny-Fullin K. et al., 2015).

Прагматический алгоритм верификации различных форм острого повышения АД представлен на рис. 2. Несмотря на то что единой дефиниции гипертонического криза не существует, большинство экспертов различных медицинских ассоциаций (James P.A. et al., 2014) согласны с тем, что гипертонический криз может быть определен как состояние с выраженным повышением АД ( $>180/110$  мм рт. ст.), которое сопровождается появлением или усугублением клинических симптомов, связанных с поражением органов-мишеней, и требует быстрого контролируемого снижения АД (Chobanian A.V. et al., 2003).

Рабочая группа по АГ Украинского общества кардиологов определяет гипертонический криз как внезапное значительное повышение АД от нормального или повышенного уровня, которое почти всегда сопровождается появлением или усилением расстройств со стороны органов-мишеней или вегетативной нервной системы (Пархоменко А.Н. и соавт., 2013).

Необходимо отметить, что не установлено прямой взаимосвязи между тяжестью поражений органов-мишеней и абсолютной величиной АД, хотя резкое повышение АД от нормотензивного уровня до 170 мм рт. ст. и выше (например при эклампсии) часто сопровождается развитием угрожающей жизни ситуации (Gegenhuber A., Lenz K., 2003). С другой стороны, скорость подъема АД в большей мере, чем его абсолютная величина, ответственна за так называемый срыв механизмов ауторегуляции регионарной гемодинамики (Dieterle T. et al., 2001). Факторы, опосредующие внезапное повышение АД, представлены на рис. 3.

Кроме того, изолированное резкое повышение АД, часто до необычно высоких для пациента цифр, без субъективных и объективных клинических признаков нарушения органов-мишеней, нередко развивается на фоне отказа от лечения или его временного прерывания, низкого комплаенса, при приеме антигипертензивных лекарственных средств в неэффективных дозах, а также в результате воздействия психотравмирующих факторов, травмы, в том числе ожоговой, влияния сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, тиреоидная дисфункция, феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм, реноваскулярные за-



Рис. 1. Состояния, ассоциируемые с осложненным гипертоническим кризом

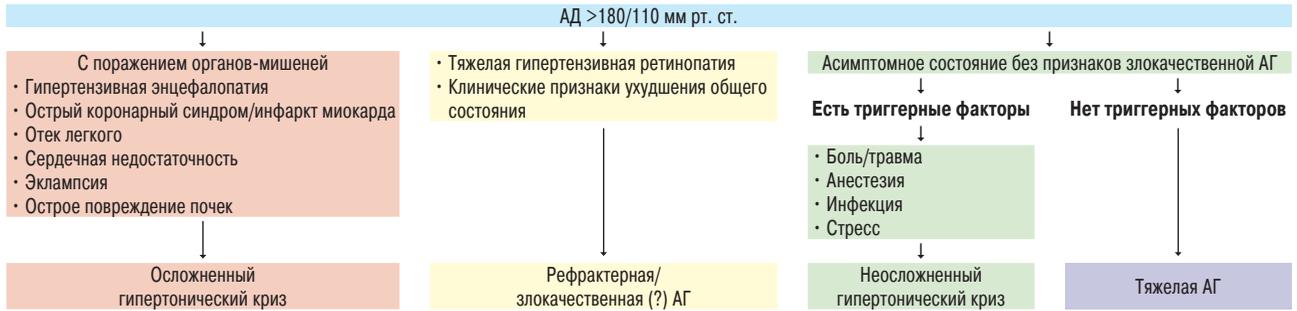


Рис. 2. Прагматический диагностический алгоритм острого повышения АД

Гемодинамические	Ишемические/метаболические	Рефлекторные	Иные
<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперволемия</li> <li>Гипертермия</li> <li>Тахикардия</li> <li>Брадикардия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гипоксия</li> <li>Ишемия миокарда</li> <li>Острое почечное повреждение</li> <li>Преэклампсия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тревога/депрессия</li> <li>Паническая атака</li> <li>Боль</li> <li>Синдром апноэ во сне</li> <li>Гипервентиляция</li> <li>Уродинамическая обструкция</li> <li>Билиарная обструкция</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отказ от приема антигипертензивных препаратов</li> <li>Психотравмирующая ситуация</li> <li>Прием гормональных контрацептивов</li> <li>Злоупотребление алкоголем</li> <li>Курение</li> <li>Прием наркотических средств</li> <li>Операции и травмы</li> </ul>

Рис. 3. Факторы, опосредующие внезапное повышение АД

болевания, беременность), приема некоторых лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), наркотических препаратов (кокаин, амфетамин), злоупотребления алкоголем или курением (Gegenhuber A., Lenz K., 2003). К факторам, ухудшающим прогноз при гипертоническом кризе, принято относить большую продолжительность АГ, пожилой и старческий возраст, повышение уровня креатинина и мочевины в крови  $>220$  мкмоль/л и  $>10$  ммоль/л, наличие тяжелой гипертензивной ретинопатии (экстравазальная эксудация и геморрагии) (Varon J., Marik P.E., 2000; Vaughan C.J., Delanty N., 2000).

Таким образом, все случаи резкого повышения АД могут быть разделены на состояния без непосредственной угрозы для жизни (неосложненный криз) и угрожающие жизни (осложненный криз) (Phan D.G. et al., 2015). Фактически большинство рекомендаций относят к категории «гипертонический криз» только последний вид состояний, определяя случаи с отсутствием непосредственной угрозы жизни больного как АГ, леченную неадекватно (Shafi T., 2004; Mancía G. et al., 2013). Тем не менее, с практической точки зрения разделение гипертонических кризов на осложненные (hypertensive emergency) и неосложненные (hypertensive urgency) вполне рационально, поскольку в значительной мере определяет тактику врача в отношении величины и темпов снижения АД, определения путей введения лекарственных средств, особенности мониторинга безопасности и эффективности лекарственной терапии (Varon J., Marik P.E., 2000; Vaughan C.J., Delanty N., 2000).

### Принципы лечения гипертонического криза

Лечение неотложных состояний при АГ зависит от исходной величины АД, наличия и вида поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний и зачастую колеблется от выжидательной тактики до агрессивного контролируемого снижения уровня АД до целевого (Vaughan C.J., Delanty N., 2000). В большинстве случаев при неосложненном гипертоническом кризе рекомендуется обеспечить быстрое, но неполное, снижение уровня АД не менее чем на 25% исходного в течение 24–48 ч с последующей коррекцией доз антигипертензивных лекарственных средств для последующей поддерживающей терапии (Березин А.Е., 2013а; б). Лекарственные средства могут быть назначены внутрь или сублингвально, а госпитализация обычно не требуется (Березин О.Е., 2016).

При осложненном гипертоническом кризе необходимо парентеральное введение лекарственных средств с доказанным дозозависимым влиянием на уровень АД (Aggarwal M., Khan I.A., 2006). Скорость контролируемого снижения АД при осложненном гипертоническом кризе обычно составляет 15–25% исходного в течение

1–2 ч, затем в течение 2–6 ч уровень АД должен достигнуть величины 160–150/100–90 мм рт. ст. (Mancía G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014). В последующем необходимо поддерживающее лечение с помощью антигипертензивных лекарственных средств перорально (Березин А.Е., 2009). Во всех этих ситуациях обычно требуется госпитализация пациента по неотложным показаниям (Weber M.A. et al., 2014). Однако эти общие принципы применимы не ко всем ситуациям, рассматриваемым как осложненный гипертонический криз (табл. 1).

При расслаивающей аневризме аорты необходимо быстрое снижение среднего АД на 25% исходного в течение первых 5–10 мин, а затем в течение 2 ч должно быть достигнуто целевое систолическое АД, соответствующее 110–100 мм рт. ст. (Gegenhuber A., Lenz K., 2003). При остром нарушении мозгового кровообращения, включая инфаркт мозга, скорость снижения АД должна быть медленной и определяться индивидуально (Slama M., Modeliar S.S., 2006). При этом антигипертензивную терапию не проводят при систолическом АД  $<220$  мм рт. ст. и/или диастолическом АД  $<120$  мм рт. ст. Исключение составляют пациенты, которым проводят тромболитическую терапию, целевой уровень систолического АД для которых должен быть  $<185$  мм рт. ст. (James P.A. et al., 2014). При острой гипертензивной энцефалопатии требуется немедленное снижение уровня среднего АД на 20% исходного в течение 1-го часа оказания медицинской помощи для достижения целевого диастолического АД  $<110$  мм рт. ст.

В целом рекомендации по лечению гипертонических кризов основаны на экспертном мнении, поскольку рандомизированных клинических исследований в этом направлении с достаточной высокой статистической мощностью не проводили (British Columbia Ministry of Health, 2014).

### Особенности медикаментозной терапии у пациентов с осложненным и неосложненным гипертоническим кризом

При неосложненном гипертоническом кризе рекомендованы антигипертензивные лекарственные средства (каптоприл, нифедипин, в том числе в форме медленного высвобождения GITS, лабеталол, урапидил), которые обеспечивают относительно постепенное снижение АД в течение 24 ч, а также могут назначаться сублингвально, что дает возможность получить антигипертензивный эффект уже в первые 10–20 мин без существенного риска гипоперфузии органов-мишеней (табл. 2).

#### Каптоприл

Каптоприл — первый из полностью синтетических ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — оказывает вазодилатирующее действие, снижая постнагрузку, давление

заклинивания в легочных капиллярах и давление в легочных сосудах; повышает толерантность к нагрузке; оказывает рено- и кардиопротекторный, антиишемический и слабый диуретический эффекты (Slama M., Modeliar S.S., 2006). Каптоприл способен уменьшать массу миокарда левого желудочка, предотвращать возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности. При субингивальном приеме в дозе 12,5–25 мг АД снижается через 15–30 мин и удерживается в пределах 6–8 ч. Наиболее часто отмечаемые побочные эффекты — сухой или малопродуктивный персистирующий кашель, тахикардия, головная боль, гипотензия в ортостазе, кожный зуд, гиперкалиемия, нейтропения. Препарат противопоказан беременным, пациентам с ангионевротическим отеком, билатеральным стенозом почечных артерий и тяжелой почечной недостаточностью.

### Нифедипин GITS

Нифедипин GITS — дигидропиридиновое производное блокаторов кальциевых каналов, оказывает сосудорасширяющее действие, умеренный отрицательный хронотропный эффект, повышает объемную скорость коронарного и мозгового кровотока, снижает давление в системе легочной артерии. Обычно его применяют для купирования нетяжелого неосложненного гипертонического криза, однако широкий спектр побочных эффектов, включая рефлекторную тахикардию, периорбитальные и периферические отеки, покраснение кожи, кожный зуд, ограничивает его применение (Phan D.G. et al., 2015).

### Клофелин

Клофелин — достаточно старое и хорошо изученное лекарственное средство, относящееся к периферическим блокаторам  $\alpha$ -адренорецепторов с центральным  $\alpha$ -агонистическим и периферическим холинолитическим эффектами (Slama M., Modeliar S.S., 2006). Препарат утратил свое значение как основное лекарственное средство для купирования гипертонического криза, хотя действующие клинические рекомендации предусматривают такую возможность (Phan D.G. et al., 2015).

При осложненном гипертоническом кризе лекарственные средства, вводимые парентерально, должны удовлетворять основному условию оказания неотложной медицинской помощи, а именно обеспечивать дозозависимое контролируемое снижение АД (Feldstein C., 2007; Ardigo S. et al., 2008). С этой целью рекомендованы натрия нитропруссид, нитроглицерин, эналаприлат, лабеталол, урапидил, метопролол, диазоксид, нифедипин и ряд других антигипертензивных лекарственных средств, указанных в табл. 3. При неэффективности монотерапии возможны различные комбинации препаратов (Березин О.Е., 2016).

### Натрия нитропруссид

Натрия нитропруссид — мощный венозный и артериальный вазодилатор с быстро наступающим эффектом (в течение нескольких секунд), являющийся препаратом первой линии для большинства неотложных клинических ситуаций, связанных с развитием осложнений неконтролируемой АГ (Murphy C., 1995). Его введение осуществляют путем титрации с индивидуальным

подбором дозы, что требует постоянного мониторингирования уровня АД (в идеале — прямого инвазивного измерения). Основные показания к назначению натрия нитропруссиды — острая гипертензивная энцефалопатия, острая или остро декомпенсированная сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, гиперadrenergические состояния (Pergolini M.S., 2009). Поскольку основным метаболитом препарата является тиоцианат, продолжительность постоянной внутривенной инфузии может быть превентивно ограничена до 48–72 ч, особенно у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Интоксикация тиоцианатом проявляется тошнотой, рвотой, мышечными судорогами, снижением поверхностных и сухожильных рефлексов, дезориентацией, иногда делириемом. В этих случаях в качестве неотложной помощи рекомендовано применять натрия тиосульфат. Натрия нитропруссид в высоких дозах способен повышать внутричерепное давление, что лимитирует его применение у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, черепно-мозговой травмой, после краниальных операций (Phan D.G. et al., 2015). Необходимо иметь в виду, что препарат обладает выраженным раздражающим действием при попадании под кожу и иногда вызывает подкожный некроз.

### Нитроглицерин

Нитроглицерин — мощный периферический, преимущественно венозный (в низких дозах), вазодилатор, редуцирующий пре- и постнагрузку, увеличивающий объемный коронарный кровоток и перфузию (Wilson S.S. et al., 2017). Нитроглицерин, по-видимому, является наилучшим лекарственным средством для купирования гипертонического криза, осложненного острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда, отеком легкого или острой сердечной недостаточностью (Berezin A., 2015; Wilson S.S. et al., 2017). Кроме того, его наиболее часто применяют для достижения адекватного контроля за уровнем АД у пациентов с гипертоническими кризами в послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования или других операций на сердце/сосудах, включая ангиопластику при расслаивающих аневризмах аорты (Sun S.H. et al., 2016). Толерантность к нитроглицерину начинает развиваться через 24–48 ч постоянной медленной инфузии, что может иметь серьезное клиническое значение (Phan D.G. et al., 2015). Препарат противопоказан при многих цереброваскулярных заболеваниях, сопровождающихся повышением внутричерепного давления, включая интракраниальные кровоизлияния, а также при закрытоугольной форме глаукомы (Elliott W.J., 2004).

### Никардипин

Никардипин относят к дигидропиридиновым блокаторам медленных кальциевых каналов с относительно быстро возникающим антигипертензивным эффектом умеренной продолжительности (Dahlöf B., 2009). Чаще всего никардипин применяют у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями или у лиц с гипертоническими кризами в периоперационный период. Описано лекарственное взаимодействие между никардипином и не-

Таблица 1. Темпы снижения и целевые уровни АД у пациентов с различными осложненными гипертоническими кризами

Коморбидное состояние	Темп снижения АД	Целевой уровень
Острая гипертензивная энцефалопатия	Снижение среднего АД на 25% в течение 8 ч	Устанавливается индивидуально. Приемлемый уровень систолического АД может быть <160 мм рт. ст.
Ишемический мозговой инсульт	Устанавливается индивидуально, если АД >220/120 мм рт. ст.	Не определен. Для пациентов, подвергаемых тромболитической терапии, систолическое АД <185 мм рт. ст.
Геморрагический инсульт	Устанавливается индивидуально, если АД >220/120 мм рт. ст.	В течение первых 24 ч после возникновения симптомов при повышенном внутричерепном давлении поддерживается среднее АД <130 мм рт. ст. (систолическое АД <180 мм рт. ст.), у пациентов без повышения внутричерепного давления поддерживается среднее АД в пределах <110 мм рт. ст. (систолическое АД <160 мм рт. ст.)
Субарахноидальное кровоизлияние	Снижение АД до целевого уровня в течение 1 ч	Систолическое АД <140 мм рт. ст. при сохранении интракраниального ангиоспазма
Острый коронарный синдром/инфаркт миокарда	Снижение среднего АД на 20–30% исходного в течение 1 ч. Относительное противопоказание для проведения тромболитической терапии — АД >185/100 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.
Острая сердечная недостаточность/отек легкого	Снижение АД до целевого уровня в течение 1 ч	<140/90 мм рт. ст.
Расслаивающая аневризма аорты	Снижение среднего АД на 25% исходного в течение первых 5–10 мин, а затем — в течение 20–30 мин до целевого уровня	Систолическое АД 110–100 мм рт. ст.
Эклампсия	Снижение среднего АД на 20% исходного уровня в течение 12–24 ч	Не определен

**Таблиця 2.** Антигіпертензивні лікарствені засоби, рекомендовані для купірування неосложненого гіпертонічного кризи

Препарат	Доза	Время наступления эффекта	Продолжительность действия, ч	Противопоказания	Побочные эффекты
Каптоприл	25 мг сублінгвально	15–30 мин	6–8	Бilaterальный стеноз почечной артерии, ангионевротический отек, беременность, гиперкалиемия	Гипотензия
Клофелин	0,1–0,2 мг внутрь или сублінгвально, повторный прием возможен каждый час до максимальной дозы 0,6 мг/сут	30–60 мин	8–16		Гипотензия, сухость во рту, боль в животе
Лабеталол	200–400 мг внутрь, повторный прием возможен каждые 2–3 ч	30 мин–2 ч	2–12	Бронхиальная астма, атриовентрикулярные блокады высоких степеней	Гипотензия в ортостазе, бронхоспазм
Нифедипин	5–10 мг сублінгвально или 10–20 мг внутрь	15–30 мин	3–4		Гипотензия в ортостазе, периферические отеки, головная боль, тошнота, рвота, покраснение кожи, кожный зуд, мышечный тремор

которми інгаляційними анестетиками (Elliott W.J., 2004). Среди наиболее часто возникающих побочных эффектов — головная боль, головокружение, периорбитальные и периферические отеки, покраснение кожи и кожный зуд, характерные для многих представителей этого класса лекарственных средств (Березин А.Е., 2015).

### Нимодипин

Нимодипин — типичный представитель короткодействующих дигидропиридиновых производных медленных кальциевых каналов. Препарат резервирован для купирования гипертонических кризов, сопровождающихся субарахноидальным кровоизлиянием и интракраниальным ангиоспазмом (Etmann N., Macdonald R.L., 2017; Hockel K. et al., 2017). Существует как минимум два рандомизированных клинических исследования (Pickard J.D. et al., 1989; Hänggi D. et al., 2015) и метаанализ N. Etmann и соавторов (2011), продемонстрировавших благоприятное влияние длительной инфузии нимодипина в отношении выживаемости и риска повторного интракраниального кровоизлияния (Kumar A., Phalak M., 2017).

### Фенолдопам

Фенолдопам — селективный агонист дофаминергических рецепторов первого субтипа, которые ответственны за артериальную вазодилатацию, натрийурез и диурез (Murphy M.B. et al., 2001). Эти качества препарата наиболее востребованы у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным острым повреждением почек. Фенолдопам оказывает быстрый антигипертензивный эффект, не требует инвазивного мониторинга АД, не нуждается в титрации дозы и не вызывает синдром отмены (Feldstein C., 2007). По эффективности фенолдопам и натрия нитропруссид очень близки, однако простота введения фенолдопама является его неоспоримым преимуществом. Основными кандидатами для лечения фенолдопамом являются пациенты с гипертоническим кризом, осложненным острым почечным повреждением, или лица с ранее верифицированным хроническим заболеванием почек (Murphy S., 1995). Наиболее важное противопоказание к применению фенолдопама — глаукома, а среди побочных эффектов чаще всего отмечают головную боль, головокружение, покраснение кожи, кожный зуд, тахикардию/брадикардию, гипокалиемию, тромбофлебит периферических вен.

### Лабеталол

Лабеталол — неселективный блокатор  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторов (в соотношении 3–7:1), отличающийся быстрым развитием терапевтического эффекта, сохраняющегося на протяжении 2–12 ч, и низкой токсичностью (Feldstein C., 2007). Препарат снижает периферическое сосудистое сопротивление без реактивной симпатической стимуляции и не требует внутрисосудистого мониторинга величины АД (Henny-Fullin K. et al., 2015). Применение лабеталола при гипертонических кризах наиболее оправдано в случаях развития острой гипертонической энцефалопатии, инсульта, гипердренальных состояний (Henny C.S. et al., 2004). При этом препарат противопоказан при острой сердечной недостаточности, внутрисердечных блокадах высокой степени, бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких.

### Эсмолол

Эсмолол — ультракороткий высокоселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов без внутренней симпатомиметической ак-

тивности, который одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) исключительно для купирования периперационного гипертонического криза, поскольку его применение требует внутриаортального мониторинга АД. Теоретически, если внутриаортальный мониторинг АД обеспечен, то препарат может быть назначен при остром коронарном синдроме/инфаркте миокарда, острой гипертонической энцефалопатии, феохромоцитоме, расслаивающей аневризме аорты (Elliott W.J., 2004). Необходимо отметить, что эсмолол часто вызывает тромбофлебит периферических вен, а его случайное попадание под кожу приводит к локальному некрозу подкожной клетчатки (Feldstein C., 2007). Препарат не может быть использован у пациентов, употребляющих кокаин или амфетамины, а также у лиц с острой сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и внутрисердечными блокадами высокой степени (Henny-Fullin K. et al., 2015).

### Фентоламин

Фентоламин — конкурентный неселективный блокатор  $\alpha$ -адренорецепторов, применение которого при гипертоническом кризе ограничено гипердренальным состоянием, развивающимся вследствие лекарственного взаимодействия или феохромоцитомы (Dieterle T. et al., 2001). Внутривенное болюсное введение препарата обеспечивает немедленное снижение уровня АД на 5–10 мм рт. ст. Вместе с тем высокий риск гипотензии в ортостазе требует известной осторожности при его применении (Feldstein C., 2007).

### Гидралазин

Гидралазин — прямой артериальный вазодилататор с потенциальной возможностью улучшать фетоплацентарный кровоток (Duley L., 2003). Эта особенность препарата является основанием для его применения при эклампсии и преэклампсии, хотя высокая частота нежелательных побочных эффектов, включая выраженную симпатическую стимуляцию, задержку жидкости, головную боль, покраснение кожи, тахикардию, тошноту и рвоту, существенно ограничивают его клиническое применение (Henny C.S. et al., 2004). Более того, препарат запрещен к применению пациентам высокого кардиоваскулярного риска и лицам с установленным кардиоваскулярным заболеванием (Henny-Fullin K. et al., 2015).

### Урапидил

Урапидил — блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторов с возможностью стимуляции серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов сосудодвигательного центра. Препарат способствует снижению периферического сосудистого сопротивления без рефлекторной тахикардии и снижения сердечного выброса. Особенностью урапидила является экстремально низкая частота гипотензий в ортостазе даже у пациентов пожилого и старческого возраста (Yang W. et al., 2017). Основное показание к применению урапидила — купирование гипертонического криза, особенно связанного с гипердренальным состоянием, цереброваскулярными заболеваниями, эклампсией, расслаивающей аневризмой аорты (Wacker J. et al., 1999; Diemunsch P. et al., 2015). Противопоказаниями к применению урапидила являются аортальный стеноз, период беременности и кормления грудью, открытый артериальный проток, повышенная чувствительность к препарату.

Таблица 3. Антигипертензивные лекарственные средства, рекомендованные для купирования осложненного гипертонического криза

Препарат	Доза	Время наступления эффекта	Продолжительность действия	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Натрия нитропруссид	0,3–10 мкг/кг/мин внутривенная инфузия	1–2 мин	1–2 мин	Сердечная недостаточность, отек легкого, расслаивающая аневризма аорты, феохромоцитомы	Тяжелая почечная и печеночная недостаточность	Головокружение, тошнота, рвота, гипотензия, повышение внутричерепного давления, интоксикация цианидами
Нитроглицерин	5–100 мкг/кг/мин внутривенная инфузия	2–5 мин	3–5 мин	Острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, отек легкого	Цереброваскулярные события	Головокружение, тошнота, рвота, гипотензия, повышение внутричерепного давления, метгемоглобинемия
Эналаприлат	1,25–5 мг внутривенно болюсно	15 мин	6 ч	Острая гипертензивная энцефалопатия, сердечная недостаточность	Тяжелая почечная недостаточность у пациентов, не находящихся на диализе	Гипотензия
Нимодипин	15 мкг/кг/ч внутривенно капельно, а затем – по 30 мкг/кг/ч	10–20 мин	2–4 ч	Гипертонический криз при субарахноидальном кровоизлиянии	Сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада высокой степени	Тахикардия, головная боль, покраснение кожи, кожный зуд, периферические отеки
Никардипин	5–15 мг/ч внутривенная инфузия	5–20 мин	1–2 ч	Гипертонический криз	Сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада высокой степени	Тахикардия, головная боль, покраснение кожи, периорбитальные отеки
Фентоламин	50–100 мкг/кг/мин	1–2 мин	10–30 мин	Гипертонический криз при феохромоцитоме	Острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, отек легкого	Тахикардия, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе
Диазоксид*	1–3 мг/кг внутривенно	2–4 мин	3–12 ч	Гипертонический криз при хронической болезни почек или вазоренальной АГ	Острый коронарный синдром, цереброваскулярные события, повышенная чувствительность к препаратам сульфонил-мочевины	Головокружение, гипотензия, гипергликемия, тахикардия, покраснение кожи, кожный зуд, гиперволемия
Фенолдопам*	0,1–1,7 мкг/кг/мин внутривенная инфузия	5–15 мин	1–4 ч	Гипертонический криз при хронической болезни почек	Глаукома	Головокружение, гипотензия, тошнота, брадикардия, покраснение кожи, кожный зуд, повышение внутриглазного давления, гипокалиемия, флебит
Гидралазин*	10–20 мг внутривенно болюсно или внутримышечно, можно повторять каждые 4–6 ч до максимальной дозы 40 мг/сут	10–20 мин	3–8 ч	Эклампсия	Острый коронарный синдром, расслаивающая аневризма аорты, цереброваскулярные события	Тахикардия, покраснение кожи, головная боль, тошнота, рвота, нарушение коронарного кровотока
Эсмолол	200–500 мкг/кг/мин внутривенно болюсно, затем – 50–300 мкг/кг/мин внутривенная инфузия	1–2 мин	10–20 мин	Острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, гипертензивная энцефалопатия, феохромоцитомы, расслаивающая аневризма аорты	Сердечная недостаточность, отек легкого, атриовентрикулярные блокады высоких степеней	Гипотензия, тошнота, брадикардия, головокружение, тромбофлебит
Лабеталол	20–80 мг внутривенно болюсно или 2 мг/мин внутривенная инфузия, повторять по необходимости (максимальная доза 300 мг/сут)	2–10 мин	2–4 ч	Острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты гипертензивная энцефалопатия, феохромоцитомы	Сердечная недостаточность, отек легкого, бронхиальная астма, атриовентрикулярные блокады высоких степеней	Гипотензия, головокружение, тошнота, кожный зуд
Урапидил	12,5–25 мг внутривенно болюсно	3–5 мин	4–6 ч	Сердечная недостаточность, отек легкого, инсульт, гипертензивная энцефалопатия, феохромоцитомы, острое повреждение почек, эклампсия, расслаивающая аневризма аорты	Непереносимость	Гипотензия, головокружение
Метопролол	5 мг/100 мл 0,9% NaCl внутривенно	5–10 мин	4–8 ч	Инсульт, гипертензивная энцефалопатия, феохромоцитомы, острое повреждение почек, расслаивающая аневризма аорты	Сердечная недостаточность, отек легкого, бронхиальная астма, атриовентрикулярные блокады высоких степеней	Гипотензия, головокружение, тошнота
Клонидин	0,5–1,0 мл внутривенно или 0,5–2,0 мл 0,01% раствора внутримышечно	5–15 мин	2–6 ч	Осложненный гипертонический криз, кроме инсульта	Цереброваскулярные заболевания	Гипотензия, головокружение, сухость во рту, рвота, тошнота

\*Не зарегистрирован в Украине.

### Эналаприлат

Эналаприлат представляет собой инъекционную форму эналаприла малеата, рекомендованную исключительно для проведения управляемой гипотонии с целью купирования гипертонического криза, преимущественно ассоциированного с возникновением острой гипертензивной энцефалопатии или сердечной недостаточности (Ayaz S.I. et al., 2016; Lipari M. et al., 2016). Препарат вводят в дозе 1,25–5 мг внутривенно болюсно, эффект развивается через 15 мин и продолжается до 6 ч. Как и иАПФ, эналаприлат имеет класс-специфические противопоказания, которые ограничивают его применение у беременных, пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии, тяжелой почечной дисфункцией, гиперкалиемией и ангионевротическим отеком.

### Петлевые диуретики

Петлевые диуретики часто применяют для купирования различных гипертонических кризов. Фактически диуретики можно использовать в лечении при рефрактерной, злокачественной АГ и неосложненного гипертонического криза. Основным аргументом против инициального назначения этого класса препаратов при осложненных гипертонических кризах является отсутствие прогнозируемого антигипертензивного эффекта, в связи с чем они не подходят для проведения управляемой гипотонии (Dieterle T. et al., 2001). Действующие клинические рекомендации не рекомендуют рассматривать петлевые диуретики в качестве основного компонента лечения осложненного гипертонического криза (Mancia G. et al., 2013; Murphy C., 2015; Phan D.G. et al., 2015).

**Каптопрес-Дарница**

Каптопрес-Дарница — комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий дозированную комбинацию иАПФ каптоприла (50 мг) и гидрохлоротиазида (25 мг). Оба действующих вещества, входящие в фиксированную комбинацию, имеют достаточно солидную доказательную базу в лечении АГ (Souviron Rodriguez A., Martinez Morillo M., 1992; Luccioni R. et al., 1995; Waeber V. et al. 1995). Каптопрес-Дарница обладает терапевтической биоэквивалентностью по отношению к оригинальному препарату сравнения и рекомендован для инициальной терапии и поддерживающего лечения при мягкой и умеренной АГ с целью достижения оптимального контроля АД, снижения риска сердечно-сосудистых событий, включая гипертонические кризы, повышения качества и продолжительности жизни, а также может быть использован при купировании неосложненных гипертонических кризов, в том числе как компонент ответственного самолечения (Ferroni C. et al., 1992; Klein G., 1998). Начальная доза препарата может составлять ½ таблетки (25 мг каптоприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки. Терапевтический эффект появляется через 30–60 мин и удерживается на протяжении 6–12 ч и иногда более. В случае недостаточной эффективности доза может быть удвоена. При почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) рекомендовано снижение дозы препарата вдвое. При тяжелой почечной недостаточности, в период беременности, при билатеральном стенозе почечных артерий, ангионевротическом отеке в анамнезе Каптопрес-Дарница не применяется.

В целом препарат отличает хорошим профилем эффективности, приемлемым спектром безопасности и достаточно демократической стоимостью, что делает его одним из наиболее доступных лекарственных средств для инициального лечения мягкой/умеренной АГ. Каптопрес-Дарница может быть рекомендован для купирования неосложненного гипертонического криза, включая ситуации, предполагающие ответственное самолечение, а также в качестве основного лекарственного средства в монотерапии или комбинации для инициальной терапии и длительного поддерживающего лечения АГ.

**Список использованной литературы**

- Березин А.Е.** (2009) Клиническая эффективность и безопасность применения олдесартана — нового антагониста рецепторов к ангиотензину II — у пациентов с артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 4(72): 25–30.
- Березин А.Е.** (2013а) Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. Укр. мед. часопис, 4(96): 53–58.
- Березин А.Е.** (2013б) Терапевтический потенциал амлодипина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Укр. мед. часопис, 2(94): 101–106.
- Березин А.Е.** (2015) Дигидропиридиновые производные блокаторов медленных кальциевых каналов и фиксированные комбинации, созданные на их основе, в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 3(107): 38–44.
- Березин О.Є.** (2016) Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Укр. мед. часопис, 4(114): 51–55.
- Пархоменко А.Н., Амосова Е.Н., Дзяк Г.В. и др.** (2013) Гипертензивные кризы: диагностика и лечение. Консенсус Ассоциации кардиологов Украины и Украинской ассоциации по борьбе с инсультом (<http://www.mif-ua.com/archive/article/35130>).
- Adhikari S., Mathiasen R.** (2014) Epidemiology of elevated blood pressure in the ED. *Am. J. Emerg. Med.*, 32: 1370–1372.
- Aggarwal M., Khan I.A.** (2006) Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol. Clin.*, 24(1): 135–146.
- Andersen U.O.** (2017) Trends in population blood pressure and determinant factors for population blood pressure. *Dan. Med. J.*, 64(3): B5353.
- Ardigo S., Rutschmann O., Waeber B., Pechère-Bertschi A.** (2008) How urgent is it to decrease high blood pressure? *Praxis (Bern 1994)*, 97(8): 431–436.
- Ayaz S.I., Sharkey C.M., Kwiatkowski G.M. et al.** (2016) Intravenous enalaprilat for treatment of acute hypertensive heart failure in the emergency department. *Int. J. Emerg. Med.*, 9(1): 28.
- Berezin A.** (2015) Stable coronary artery disease patients: different practice patterns in everyday clinical situations. *EBioMedicine*, 2: 1576.
- British Columbia Ministry of Health** (2014) Hypertension — Detection, Diagnosis and Management. Guidelines & Protocols Advisory Committee, Medical Services Commission ([http://www.bcguidelines.ca/guideline\\_hypertension.html](http://www.bcguidelines.ca/guideline_hypertension.html)).
- CDC** (2011) Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension—United States, 1992–2002 and 2005–2008. *MMWR*, 60: 103–108.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.** (2003) National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289: 2560–2572.
- Dahlöf B.** (2009) Management of cardiovascular risk with RAS inhibitor/CCB combination therapy. *J. Hum. Hypertens.*, 23(2): 77–85.
- Diemunsch P., Garcia V., Lyons G. et al.** (2015) Urapidil versus nicardipine in preeclamptic toxemia: a randomised feasibility study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 32(11): 822–823.
- Dieterle T., Zeller A., Martina B., Battagay E.** (2001) Hypertensive emergency. *Praxis (Bern 1994)*, 90(46): 2009–2014.
- Duley L.** (2003) Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br. Med. Bull.*, 67: 161–176.
- Elliott W.J.** (2004) Clinical features and management of selected hypertensive emergencies. *J. Clin. Hypertens.*, 6: 587–592.
- Etiman N., Macdonald R.L.** (2017) Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handb. Clin. Neurol.*, 140: 195–228.
- Etiman N., Vergouwen M.D., Ildigwe D., Macdonald R.L.** (2011) Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 31(6): 1443–1451.
- Feldstein C.** (2007) Management of hypertensive crises. *Am. J. Ther.*, 14(2): 135–139.
- Ferroni C., Collatina S., Salzano E.** (1992) Efficacy and tolerability of a pre-constituted combination of captopril 50 mg + hydrochlorothiazide 25 mg in aged subjects with isolated systolic hypertension. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.*, 14(1): 39–44.
- Gegenhuber A., Lenz K.** (2003) Hypertensive emergency and urgency. *Herz*. 28(8): 717–724.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al.** (2014) Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 129: 399.
- Hänggi D., Etiman N., Macdonald R.L. et al.** (2015) NEWTON: Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 23(2): 274–284.
- Heath I.** (2016) Hypertensive urgency — is this a useful diagnosis? *JAMA Intern. Med.*, 176: 988–989.
- Henny-Fullin K., Buess D., Handschin A. et al.** (2015) Hypertensive urgency and emergency. *Ther. Umsch.*, 72(6): 405–411.
- Henry C.S., Biedermann S.A., Campbell M.F., Guntupalli J.S.** (2004) Spectrum of hypertensive emergencies in pregnancy. *Crit. Care Clin.*, 20: 697–712.
- Hockel K., Diedler J., Steiner J. et al.** (2017) Effect of Intra-Arterial and Intravenous Nimodipine Therapy of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage on Cerebrovascular Reactivity and Oxygenation. *World Neurosurg.*, 101: 372–378.
- Hoekstra J., Qureshi A.** (2008) Management of hypertension and hypertensive emergencies in the emergency department: the EMCREG-International Consensus Panel Recommendations. *Ann. Emerg. Med.*, 51 Suppl. 3.
- James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al.** (2014) Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5): 507–520.
- Janke A.T., McNaughton C.D., Brody A.M. et al.** (2016) Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. *J. Am. Heart Assoc.*, 5(12): e004511.
- Johnson W., Nguyen M.L., Patel R.** (2012) Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol. Clin.*, 30(4): 533–543.
- Klein G.** (1998) Combination therapy with felodipine and metoprolol compared with captopril and hydrochlorothiazide. German MC Study Group. *Blood Press.*, 7(5–6): 308–312.
- Kumar A., Phalak M.** (2017) Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Br. J. Neurosurg.*, 1 [Epub. ahead of print].
- Liakos C.I., Grassos C.A., Babalis D.K.; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology** (2015) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*, 22(1): 43–53.
- Lipari M., Moser L.R., Petrovitch E.A. et al.** (2016) As-needed intravenous antihypertensive therapy and blood pressure control. *J. Hosp. Med.*, 11(3): 193–198.
- Luccioni R., Sever P.S., Di Perri T. et al.** (1995) An equivalence study of the safety and efficacy of a fixed-dose combination of perindopril with indapamide versus fixed-dose combinations of captopril with hydrochlorothiazide and enalapril with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J. Hypertens.*, 13(12 Pt. 2): 1847–1851.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.** (2013) ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 34(28): 2159–2219.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al.** (2016) Executive summary: Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 update, a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133: 447–454.
- Murphy C.** (1995) Hypertensive emergencies. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 13(4): 973–1007.

**Murphy M.B., Murray C., Shorten G.D.** (2001) Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1548–1557.

**National Heart, lung, and Blood Institute** (2003) Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-7) 2003. Publication No. NIH 03-5233.

**Pergolini M.S.** (2009) The management of hypertensive crises: a clinical review. *Clin. Ter.*, 160(2): 151–157.

**Phan D.G., Dreyfuss-Tubiana C., Blacher J.** (2015) Hypertensive emergencies and urgencies. *Presse Med.*, 44(7–8): 737–744.

**Pickard J.D., Murray G.D., Illingworth R. et al.** (1989) Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*, 298(6674): 636–642.

**Rodriguez M.A., Kumar S.K., De Caro M.** (2010) Hypertensive crisis. *Cardiol. Rev.*, 18(2): 102–107.

**Shafi T.** (2004) Hypertensive urgencies and emergencies. *Ethn. Dis.*, 14(4): S2–S32-7.

**Slama M., Modeliar S.S.** (2006) Hypertension in the intensive care unit. *Curr. Opin. Cardiol.*, 21(4): 279–287.

**Souvirón Rodriguez A., Martínez Morillo M.** (1992) Captopril + hydrochlorothiazide versus captopril + nifedipine in the treatment of arterial hypertension in diabetes mellitus type II. *Rev. Esp. Cardiol.*, 45(7): 432–437.

**Stewart D.L., Feinstein S.E., Colgan R.** (2006) Hypertensive urgencies and emergencies. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 33: 613–23.

**Sun S.H., Yang L., Sun D.F. et al.** (2016) Effects of vasodilator and esmolol-induced hemodynamic stability on early post-operative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized trial. *Afr. Health Sci.*, 16(4): 1056–1066.

**Varon J., Marik P.E.** (2000) The diagnosis and management of hypertensive crisis. *Chest*, 118: 214–227.

**Vaughan C.J., Delanty N.** (2000) Hypertensive emergencies. *Lancet*, 356: 411–417.

**Vidt D.G.** (2001) Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 3(3): 158–164.

**Wacker J., Werner P., Schulz M. et al.** (1999) Current aspects of antihypertensive therapy in pregnant patients with pre-eclampsia. *Zentralbl. Gynakol.*, 121(12): 631–636.

**Waeber B., Greminger P., Riesen W. et al.** (1995) Combined treatment with captopril, hydrochlorothiazide and pravastatin in dyslipidemic hypertensive patients. *Blood Press*, 4(6): 358–362.

**Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al.** (2014) Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 16(1): 14–26.

**Wilson S.S., Kwiatkowski G.M., Millis S.R. et al.** (2017) Use of nitroglycerin by bolus prevents intensive care unit admission in patients with acute hypertensive heart failure. *Am. J. Emerg. Med.*, 35(1): 126–131.

**Yang W., Zhou Y.J., Fu Y. et al.** (2017) Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Yonsei Med. J.*, 58(1): 105–113.

## Сучасна стратегія надання невідкладної медичної допомоги при гіпертонічному кризі

**О.Є. Березін**

**Резюме.** Статтю присвячено обговоренню сучасних підходів до діагностики та лікування при гіпертонічному кризі. Розглянуто варіанти вибору антигіпертензивних препаратів залежно від характеру ураження органів-мішеней при гіпертонічному кризі. Наведено дані про лікарські засоби, що найчастіше призначають при ускладненому та неускладненому гіпертонічному кризі.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпертонічний криз, лікування.

## Contemporary strategy of emergency care in hypertensive crises

**A.E. Berezin**

**Summary.** The review is devoted to the discussion of modern approaches to the diagnosis and treatment of complicated and uncomplicated hypertensive crises. Variants of the choice of antihypertensive drugs are considered depending on the nature of the target organ damage in the hypertensive crisis. Data on the most frequently prescribed medications used in the treatment of complicated and uncomplicated hypertensive crises are given.

**Key words:** arterial hypertension, hypertensive crisis, treatment.

### Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 06.06.2017

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Микрофлора кишечника может быть причиной сахарного диабета 1-го типа

Недавние наблюдения пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа выявляют корреляционную зависимость данного заболевания с нарушениями функционального состояния кишечника, которые проявляются повышенной проницаемостью кишечной стенки, поврежденностью микроворсинок, а также снижением плотности межклеточных соединений.

Среди причинных факторов нарушения барьерной функции кишечника и активации аутоиммунной реакции влияние микрофлоры рассматривается в качестве наиболее вероятного. В нескольких исследованиях отмечено существенное повышение содержания отдельных видов микроорганизмов в испражнениях больных СД 1-го типа.

В январе 2017 г. в «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism», США, опубликована статья ученых из Италии, в которой описаны результаты биопсихических, морфологических и генетических исследований авторов, целью которых было выяснение роли микрофлоры двенадцатиперстной кишки в механизмах развития СД 1-го типа. Работа выполнена при поддержке Института исследования диабета (Diabetes Research Institute) Сан-Рафазль, Италия, и Итальянского общества диabetологов (Società Italiana di Diabetologia).

Результаты показали наличие характерного воспалительного профиля слизистой оболочки кишечника именно у больных СД 1-го типа. Она была обильно инфильтрирована макрофагами и выявляла все признаки иммунной активации. Осознавая трудности в обработке биопсийных образцов двенадцатиперстной кишки для молекулярного анализа, авторы выбрали методику сохранения и извлечения РНК, что позволило работать с высококачественными

материалами. Таким образом, гистологические данные были подтверждены результатами экспрессии генов.

Возможно, именно повышенная инфильтрация слизистой оболочки макрофагами является причиной снижения ее барьерных функций. Кроме того, сообщалось, что повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника наблюдается перед клиническим началом СД 1-го типа. Увеличение антигенной нагрузки вызывает изменения в иммунной системе, которые в конечном итоге приводят к разрушению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Исследование ученых содержит описание важных ассоциаций между уровнем экспрессии воспалительных генов и процентным содержанием конкретных бактерий в слизистой оболочке кишечника.

Таким образом, в слизистой оболочке кишечника пациентов с СД 1-го типа выявлены признаки хронического и скрытого воспаления в сочетании со специфической микробной композицией. Авторская разработка является своего рода «снимком с высоким разрешением» слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Это позволило сделать очень подробное описание проблемной среды, но не дало возможности выделить первопричину развития СД 1-го типа, поскольку большинство пациентов болеют уже длительное время.

Однозначно можно заявить о наличии воспалительной картины, которая характеризует слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки при СД 1-го типа. Результаты подтверждают гипотезу о наличии сильной связи между воспалительным статусом двенадцатиперстной кишки и СД 1-го типа.

**Pellegrini S., Sordi V., Bolla A.M.** (2017) Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *JCEM*, Jan. 19 (<https://academic.oup.com/jcem/article/102/5/1468/2926660/Duodenal-Mucosa-of-Patients-With-Type-1-Diabetes>).

**Александр Гузий**