

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.46:616.124.2-053.9

Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани

Л. И. Малинова, С. Н. Толстов, Т. С. Силина,
Т. П. Денисова, Т. Е. Липатова

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный
медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Саратов, Россия

Контактная информация:

Малинова Лидия Игоревна,
ГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского»
Минздрава России,
ул. Большая Казачья, д. 112,
г. Саратов, Россия, 410012.
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
13.09.22 и принята к печати 23.11.22.*

Резюме

Цель исследования — провести оценку значения дисфункции жировой ткани для достижимости целевых уровней артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** Обследован 91 пациент старческого возраста (> 75 лет) с АГ и ХСНсФВ, находившийся на стационарном лечении. Определены: масса и массовая доля жировой ткани, сывороточные уровни адипокинов (адипонектин, лептин) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6). В качестве маркера достижимости целевого уровня АД использовалась устойчивая нормотензия на момент выписки пациента из стационара. **Результаты.** К моменту планируемой выписки устойчивая нормотензия была зафиксирована у 24,2 % пациентов. У пациентов старческого возраста с недостижением нормотензии наиболее часто встречалась изолированная систолическая АГ — 55,1 %. Пациенты с сохраняющейся к моменту планируемой выписки гипертензией характеризовались низкой способностью жировой ткани секретировать адипонектин: 0,05 (0,03; 0,12) vs 0,37 (0,12; 0,5) мкг/мл/кг ($p = 0,037$). Минимальные значения скорректированного по массе жировой ткани адипонектина были у пациентов с систоло-диастолической АГ (0,04 (0,03; 0,06) мкг/мл/кг, тест Джонкхера–Терпстра, $p = 0,033$). Построена регрессионная модель достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ с общей процентной долей правильных классификаций 93,8 % до бутстрэпа и 95,8 % после: максимальные значения статистики Вальда были достигнуты относительно предикторов «адипонектин», «ФНО-а» и «частота сердечных сокращений». **Заключение.** Развитие дисфункции жировой ткани, сопровождающееся снижением синтеза «гормона спасения» адипонектина ассоциировано

с недостижением нормотензии на фоне медикаментозной терапии в условиях стационарного лечения пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ левого желудочка.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, старческий возраст, адипонектин

Для цитирования: Малинова Л. И., Толстов С. Н., Силина Т. С., Денисова Т. П., Липатова Т. Е. Достижение целевых значений артериального давления у пациентов старческого возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка: значение функционального состояния жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680

Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function

L. I. Malinova, T. S. Silina, S. N. Tolstov,
T. P. Denisova, T. E. Lipatova
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Saratov, Russia

Corresponding author:

Lidia I. Malinova,
V. I. Razumovsky Saratov
State Medical University,
112 Bolshaya Kazachya str.,
Saratov, 410012 Russia.
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Received 13 September 2022;
accepted 23 November 2022.

Abstract

Objective. To assess the impact of adipose tissue dysfunction for target blood pressure (BP) levels achieving in arterial hypertension (AH) and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) in real clinical practice. **Design and methods.** We examined 91 elderly patients (> 75 y.o.) with AH and HFpEF during hospital admission. The mass and mass fraction of adipose tissue, serum levels of adipokines (adiponectin, leptin) and proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) were assessed. Steady normotension at discharge was used as a marker of the target BP level achievement possibility. **Results.** By the time of the planned discharge, stable normotension was recorded in 24,2 % of patients. In senile patients with failure to achieve normotension, isolated systolic AH was most common — 55,1 %. Patients with persistent hypertension at the time of the planned discharge were characterized by a low ability of adipose tissue to secrete adiponectin: 0,05 (0,03; 0,12) vs 0,37 (0,12; 0,5) $\mu\text{g/mL/kg}$ ($p = 0,037$). The minimum values of adiponectin (corrected for adipose tissue mass) were in patients with systolic-diastolic AH (0,04 (0,03; 0,06) $\mu\text{g/mL/kg}$, Jonkhier–Terpstra test, $p = 0,033$). A regression model for achieving normotension in senile patients with HFpEF was built with a total percentage of correct classifications of 93,8 % before bootstrap and 95,8 % after: the maximum values of the Wald statistics were achieved with respect to the predictors “adiponectin”, “TNF- α ” and “heart rate”. **Conclusions.** The development of adipose tissue dysfunction, accompanied by a decrease in the “rescue hormone” adiponectin synthesis, is associated with the failure to achieve normotension during medication of the inpatient treatment in senile patients with AH and HFpEF.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, old age, senile, adiponectin

For citation: Malinova LI, Silina TS, Tolstov SN, Denisova TP, Lipatova TE. Blood pressure target achievement in older adults with hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction: the impact of adipose tissue function. Arterial'nya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):669–680. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-669-680

Введение

На фоне глобального улучшения качества жизни и успехов современной медицины в последние десятилетия отмечается устойчивый рост продолжительности жизни, и эта тенденция, согласно мнению экспертов, в ближайшее время останется без изменений [1]. В то же время неоспоримым является «накопление» с возрастом заболеваний, приводящих к формированию своеобразного бремени возраст-ассоциированной патологии [2].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), как известно, существенно увеличивается с возрастом, достигая по результатам ряда исследований 74 % среди лиц старше 80 лет [3]. При этом до настоящего времени сохраняется проблема ведения пациентов старческого возраста с АГ, сложность которой заключается в сочетании инволюционных изменений, затрагивающих все органы и системы, и наличии нескольких нозологий (патологических процессов), взаимно усугубляющих течение друг друга. Также дискуссионными остаются вопросы целевого уровня артериального давления (АД) у лиц пожилого и старческого возраста, равно как и его достижимость в этой возрастной категории [4].

Особую, непростую в клиническом отношении категорию составляют пациенты старческого возраста с АГ и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ). Именно АГ представляет собой важнейший как этиологический фактор, так и фактор риска ХСНсФВ, при этом встречаемость АГ у больных с ХСНсФВ доходит до 90 % [5]. До настоящего времени отсутствует медикаментозная терапия ХСНсФВ, способная влиять на заболеваемость и прогноз (смертность) при ХСНсФВ [6]. Основы ведения таких пациентов сводятся к лечению заболевания/состояния, этиологически обуславливающего формирование и прогрессирование сердечной недостаточности, а контроль АД становится центральной задачей ведения пациентов с АГ и ХСНсФВ [6]. При этом особую сложность приобретает ведение пациентов старческого возраста. Спектр рандомизированных клинических исследований, включающий пациентов старше 75 лет, существенно ограничен [7], тогда как патогенез ХСНсФВ представляется несколько более сложным за счет возрастной инволюции всех органов и функциональных систем.

Одним из таких инволюционных процессов является формирование сенильной заместительной саркопении, при которой происходит смещение соотношения мышечной и жировой тканей в пользу последней [8]. При этом с точки зрения формирования в том числе ХСНсФВ левого желудочка особый интерес принимают исследования, результаты которых свидетельствуют о вовлеченности миокарда в процесс сенильной саркопении, достигающей до степени «кардиосаркопении» [9].

С другой стороны, ожирение *per se* является неоспоримым кардиоваскулярным фактором риска, ассоциированным с патогенетическим каскадом как АГ, так и ХСНсФВ. Однако эта взаимосвязь отнюдь не проста: известен так называемый «парадокс ожирения», то есть более благоприятный прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с ожирением по сравнению с больными с нормальной и недостаточной массой тела [10]. Можно предположить, что одним из ключевых участников клинического сценария «старение — АГ — ХСНсФВ» является сама жировая ткань, которая представляет собой не простое депо жиров, но и секреторный орган, за счет синтеза и секреции адипокинов принимающий участие в регуляции метаболического статуса и воспалительного ответа. Однако данные по функциональному состоянию жировой ткани у пациентов старческого возраста ограничены, а в категории больных АГ с ХСНсФВ практически не изучены.

Все вышесказанное и обусловило необходимость проведения данного исследования, направленного на оценку значения дисфункции жировой ткани для достижимости целевых уровней АД при АГ и ХСНсФВ левого желудочка в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проводилось проспективное когортное исследование, в которое последовательно вовлекались пациенты 75 лет и старше, госпитализированные в специализированные терапевтические, гериатрические и кардиологические отделения лечебных учреждений города в плановом порядке, на основании следующих критериев: 1) АГ с давностью анамнеза не менее 10 лет; 2) ХСНсФВ. На этапе скрининга использовалась совокупность клинических

симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности [6]. Критерии исключения и дизайн исследования представлены на рисунке.

Диагностический алгоритм верификации хронической сердечной недостаточности с неострой манифестацией [6] выполнялся всем пациентам, планируемыми для включения в исследование (на 1–2-е сутки госпитализации) независимо от мнения лечащего врача/«кардиокоманды» лечебного учреждения. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерчески доступных наборов для количественного определения BNP (производства PENINSULA LABORATORIES, LLC (США) для стандартного 2-х фазного протокола определения в диапазоне 0–5 ng/ml).

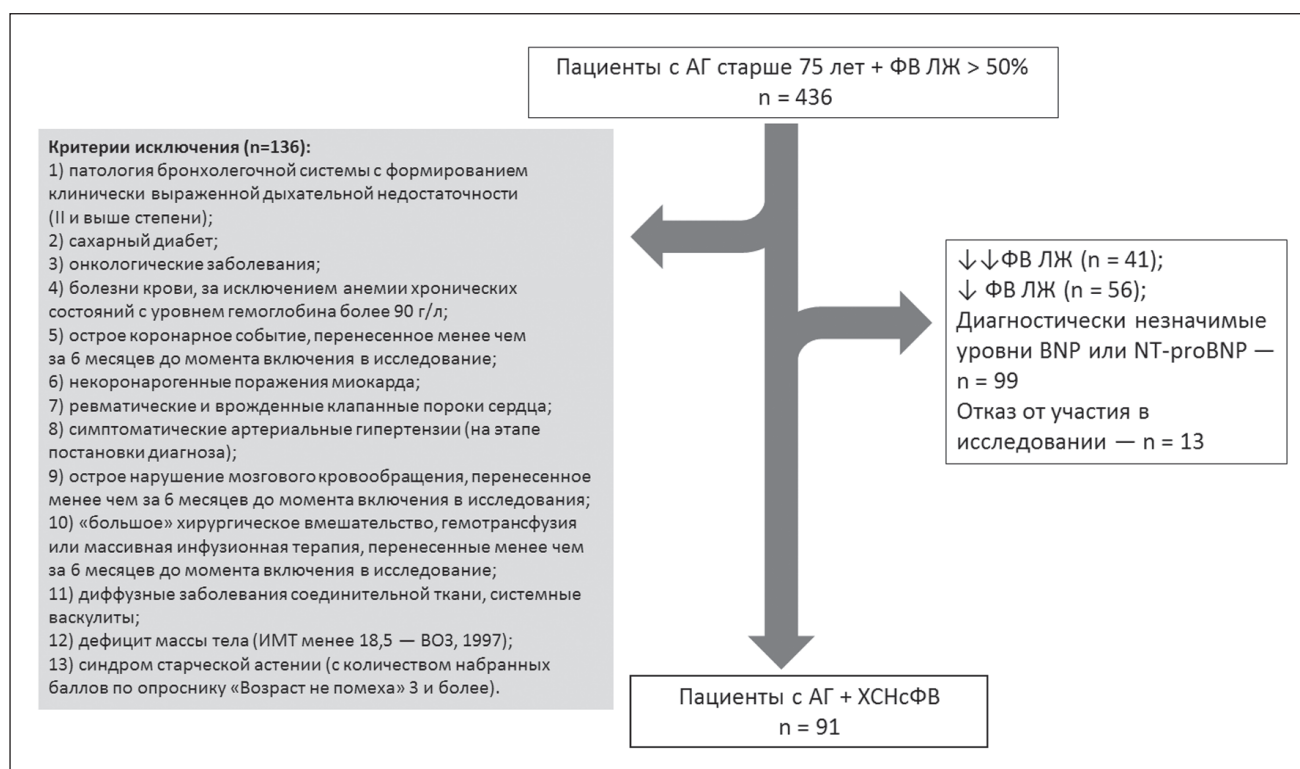
Исходный уровень АД оценивался при поступлении пациента, в случае гипертонического криза при поступлении ($n = 8$) за исходный уровень принимали АД, достигнутое спустя 24 часа от купирования криза, если они не отличались более чем на 25 % от уровня АД, к которому пациент был адаптирован на догоспитальном этапе (в сформированной выборке других вариантов не было). Уровень достигнутого АД оценивался при выписке пациента, исходя из

«Критериев оценки качества оказания медицинской помощи» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»). Медиана длительности госпитализации составила 12 суток.

Маркером достижимости целевого АД в данном исследовании считалась устойчивая (не менее 3 суток) нормотензия перед планируемой выпиской, с уровнем АД менее 140 и 90 мм рт. ст., систолическим и диастолическим соответственно [11]. Под «изолированной систолической артериальной гипертензией» (ИСАГ) понималась АГ с уровнем систолического АД, превышающим или равным 140 мм рт. ст., при диастолическом АД, равном или менее 80 мм рт. ст.; а под «систо-диастолической артериальной гипертензией» (СДАГ) — соответственно значение АД, равные или превышающие 140 и 90 мм рт. ст. соответственно. ИСАГ и СДАГ на момент планируемой выписки пациента (на фоне медикаментозной терапии) расценивались как недостижение целевого АД.

Процентное содержание жировой ткани рассчитывалось по формуле P. Deurenberg и соавторов [12]. Для проверки валидности расчетного метода в данной возрастной категории пациентов доля жировой

Рисунок. Протокол (потокосная схема) вовлечения пациентов в исследование



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — молекула-предшественник мозгового натрийуретического пептида; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ткани была сопоставлена с данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ($n = 10$), при этом погрешность не превысила порог в 15 %, что позволило расценить расчетные параметры как валидные для обследуемой возрастной группы и использовать для дальнейшего анализа.

Функциональное состояние жировой ткани определялось по сывороточным концентрациям адипокина и лептина. Исследование проводилось в дублях образцов сыворотки крови, полученных после включения пациента в исследование (1–2-е сутки госпитализации), хранившихся отдельно при постоянном мониторингировании температуры хранения. Определение концентрации лептина проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Diagnostics Biochem Canada Inc. (Канада) в диапазоне 0–100 ng/ml; адипонектина — BioVendor — Laboratorni medicina a.s. (Чехия) в диапазоне от 0,1 до 10 µg/ml. Для оценки функциональной активности жировой ткани использовался расчет уровней адипокинов, скорректированных по массе жировой ткани.

Дополнительно проводилась оценка состояния провоспалительного компонента цитокиновой системы (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), выбранные в связи со способностью жировой ткани к их секреции), также оцениваемых в 1–2-е сутки госпитализации, при помощи иммуноферментного метода с использованием стандартных наборов для количественного определения сывороточной концентрации данных цитокинов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия, Новосибирск).

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, все назначения осуществлялись лечащими врачами. У всех пациентов, вовлеченных в исследование, медикаментозная терапия была комбинированной. Наиболее частой комбинацией было сочетание ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина II), бета-адреноблокаторов и мочегонных, на втором месте было сочетание ингибиторов АПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина II), блокаторов кальциевых каналов и мочегонных.

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, предъявляемыми к проведению биомедицинских исследований. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета. Все пациенты дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методы статистического и математического анализа

Полученные данные были формализованы, ряд количественных переменных для последующего анализа был ранжирован. Проверка соответствия распределения исследуемого признака нормальному закону распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка, а также по значениям параметров эксцесса и симметричности. Данные в тексте представлены в виде медианы (Me) и квартильного разброса (25 % и 75 % перцентили).

Применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), точного критерия Фишера и достигнутый уровень значимости (p), а также отношение шансов с оценкой однородности Бреслоу–Дея–Тарона и оценкой общего отношения шансов Манта–Хенцеля. Проверка статистических гипотез проводилась с использованием U-теста Манна–Уитни, теста Мозеса. Проведение непараметрического дисперсионного анализа включало ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису и медианный тест. Исходя из предположений о патогенетически обусловленной упорядоченности изучаемых подгрупп, оценивался критерий для упорядоченных альтернатив Джонхiera–Терпстра.

Проводился логистический регрессионный анализ с применением метода бутстрепа, в котором в качестве переменной отклика использовалось достижение нормотензии, принимающей значения, соответственно, 0 — нормотензия не достигнута и 1 — нормотензия достигнута. В рамках оценки независимости предикторов проводился корреляционный анализ по Спирмену. Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера–Лемешова. Качество моделей оценивалось по величине R^2 Кокса и Снелла, а также Нейджелкерка.

Результаты

Для анализа использованы данные 91 пациента старческого возраста, из которых 54,9 % были женщины. Исходно в 56 % случаев была ИСАГ, в 44 % — СДАГ соответственно. Превышение индекса массы тела уровня в 30,0 кг/м² было у 37,4 % обследованных. Объем талии, позволяющий предполагать наличие абдоминального ожирения, был у 79,7 % пациентов. Наиболее часто предъявляемыми жалобами были жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке. Клиническая характеристика популяции исследования представлена в таблице 1.

К моменту планируемой выписки устойчивая нормотензия была зафиксирована у 24,2 % пациен-

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ВОВЛЕЧЕННЫХ
В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Характеристика	Частота встречаемости в выборке / М (LQ; UQ)			Тест Манна–Уитни, р / Хи квадрат, р («1» vs «0»)
	Общая выборка (n = 91)	Не достигшие нормотензии при выписке («0», n = 69)	Достигшие нормотензии при выписке («1», n = 22)	
Медико-демографическая характеристика				
Возраст, годы	80 (77; 83)	80 (78; 83)	78 (76; 81)	0,102
Мужской пол, %	45,1	44,9	45,5	0,879
Клиническая картина (анамнез, клинические симптомы и признаки, данные физикального обследования)				
Одышка, %	64,8	62,7	72,0	0,291
Хрипы в легких, %	21,3	22,9	16,0	0,278
Гепатомегалия, %	19,4	21,7	12,0	0,283
Периферические отеки, %	43,5	48,2	28,0	0,075
Перенесенный ИМ, %	24,1	–	–	–
САД, мм рт. ст.	140 (140; 160)	150 (140; 160)	125 (120; 130)	0,000
ДАД, мм рт. ст.	80 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 80)	0,000
ЧСС, уд/ мин	71 (63; 81)	73 (64; 82)	68 (59; 74)	0,301
Сопутствующая патология				
Хронический гастрит, диффузный гастродуоденит, %	53,8	50,7	63,3	0,724
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, вне обострения, %	34,6	34,8	36,4	1,000
Хронический бескаменный/ калькулезный холецистит, %	30,8	30,4	36,4	1,000
Хронический панкреатит (билиарный, сенильный), %	32,7	31,9	36,4	0,834
Дискинезия толстого кишечника по гипотоническому типу, %	62,8	65,2	59,1	1,000
Дорсопатия, %	77,6	79,7	72,7	1,000
Остеоартроз, %	71,8	73,9	68,2	0,641
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, %	20,5	20,3	22,7	0,701
Атеросклероз периферических артерий, %	26,3	26,1	27,3	1,000
Сенильное легкое (инволюционная эмфизема, пневмосклероз), %	41,0	42,0	40,9	1,000
Нейросенсорная тугоухость, %	13,5	13,0	18,2	0,933
Катаракта,%	9,6	7,2	18,2	0,108
Узловой зоб, эутиреоз, %	3,2	2,9	4,5	0,237
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (у мужчин), %	95,7	96,7	80,0	1,000
Сенильный остеопороз, %	55,1	59,4	45,4	1,000
Хронический фарингит, %	22,4	23,2	22,7	1,000

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Частота встречаемости в выборке / М (LQ; UQ)			Тест Манна–Уитни, р / Хи квадрат, р («1» vs «0»)
	Общая выборка (n = 91)	Не достигшие нормотензии при выписке («0», n = 69)	Достигшие нормотензии при выписке («1», n = 22)	
Данные биохимического и инструментального обследования				
ОХС, ммоль/л	5,24 (4,55; 6,15)	5,24 (4,68; 6,21)	5,23 (4,36; 6,05)	0,714
ТГ, ммоль/л	1,12 (0,96; 1,44)	1,16 (0,99; 1,60)	1,04 (0,86; 1,22)	0,031
Глюкоза крови, ммоль/л	5,0 (4,7; 5,2)	5,0 (4,8; 5,2)	4,9 (4,6; 5,2)	0,515
Креатинин, мкмоль/л	93,8 (81,5; 114,21)	95,4 (82,0; 115,9)	89,0 (77,0; 99,0)	0,256
ИММ ЛЖ, г/м²	117 (94; 124)	94 (93; 125)	119 (107; 122)	0,536
КДО ЛЖ, мл	101 (86; 110)	101 (85; 110)	101 (90; 124)	0,079
КСО ЛЖ, мл	32 (28; 50)	32 (28; 39)	39 (28; 56)	0,416
Диастолическая дисфункция (релаксационный тип),%	71,1	62,1	87,5	0,079
Медикаментозная терапия				
Ингибиторы АПФ (БРА), %	95,6	97,1	90,9	0,951
Блокаторы бета-адренорецепторов, %	74,7	75,4	72,7	0,876
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов, %	48,4	46,4	54,5	0,743
Блокаторы кальциевых каналов, %	53,8	52,2	59,1	1,000
Мочегонные, %	73,6	75,4	68,2	0,674
Статины, %	94,5	95,7	90,9	0,891
Антиагреганты, %	97,8	98,6	95,5	1,000

Примечание: М (LQ; UQ) — медиана (нижний квартиль, верхний квартиль); ИМ — инфаркт миокарда; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ИММ — индекс массы миокарда; ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

тов. У пациентов старческого возраста с недостижением нормотензии при выписке наиболее часто встречалась ИСАГ — 55,1 %. В сформированной выборке не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту и спектру сопутствующей патологии (табл. 1). Также не установлено повышение риска недостижения нормотензии на момент выписки у пациентов, различавшихся по полу, клиническим проявлениям и наличию сопутствующей патологии.

В большинстве случаев индекс массы тела пациентов укладывался в пределы нормальных значений, однако обратила на себя внимание более высокая доля массы жировой ткани по сравнению с лицами зрелого возраста [13]. Максимальные значения как индекса массы тела, так и доли жировой ткани были обнаружены у пациентов с СДАГ, значимо превышающие таковые у пациентов с ИСАГ (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, пациенты с сохраняющейся к моменту планируемой выписки гипертензией характеризовались низкой способностью жировой ткани секретировать адипонектин. Тенденция к более высоким уровням лептина при недостижении нормотензии не достигала степени статистической значимости.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, пациенты, включенные в исследование, характеризовались сравнительно высокими уровнями провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α). Однако статистически достоверными были только различия относительно уровня ФНО-α, скорректированного по массе жировой ткани.

На основании полученных данных, объема сформированной выборки, а также исходя из выявленных различий функциональной активности жировой ткани и результатов корреляционного анализа, исполь-

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ ПРИ ВЫПИСКЕ**

Показатель	Нормотензия при выписке		Тест Манна– Уитни, р
	Не достигнута (n = 69)	Достигнута (n = 22)	
Возраст, годы	80 (77; 83)	79 (76; 83)	0,238
Индекс массы тела, кг/м ²	29,48 (25,99; 33,28)	24,97 (23,12; 29,03)	0,06
% массы жировой ткани	48,52 (38,19; 53,27)	36,75 (28,30; 50,83)	0,284
Масса жировой ткани, кг	35,19 (27,10; 43,68)	29,77 (18,96; 36,34)	0,303
Адипонектин, мкг/мл	1,80 (1,20; 3,90)	11,10 (2,30; 18,00)	0,059
Корригированный адипонектин, мкг/мл/кг	0,05 (0,03; 0,12)	0,37 (0,12; 0,5)	0,037
Лептин, нг/мл	31,10 (8,80; 67,45)	6,60 (6,60; 35,40)	0,249
Корригированный лептин, нг/мл/кг	0,88 (0,36; 1,83)	0,35 (0,22; 0,97)	0,303

Таблица 3

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ ПРИ ВЫПИСКЕ**

Примечание	Нормотензия при выписке		Тест Манна– Уитни, р
	Не достигнута (n = 69)	Достигнута (n = 22)	
ИЛ-6, пг/мл	8,70 (4,40; 18,70)	10,90 (8,35; 38,30)	0,409
Корригированный ИЛ-6, пг/мл/кг	0,27 (0,16; 0,54)	0,30 (0,28; 2,02)	0,343
ФНО-а, пг/мл	6,05 (4,30; 12,30)	17,50 (6,00; 95,55)	0,123
Корригированный ФНО-а, пг/мл/кг	0,18 (0,09; 0,37)	0,48 (0,32; 3,21)	0,037

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-а — фактор некроза опухоли альфа.

зуя метод логистического регрессионного анализа с предшествующим бутстрепом, была построена регрессионная модель достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ. Расчетные и соответственно взаимно коррелирующие параметры не включались в список предикторов. Модель удовлетворительно согласовывалась с исходными данными: Хи квадрат критерия Хосмера–Лемешова 1,914, при уровне значимости 0,984. В созданной модели превалировала предсказательная ценность относительно «недостижения нормотензии при выписке» (100%). Общая процентная доля правильных классификаций составила 93,8% до бутстреп и 95,8% после. Однако R² Нейджелкера, характеризующий влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной, был

сравнительно невысок — 0,39. Корреляционная матрица моделей (до и после бутстреп) приведена в таблице 4 и иллюстрирует влияние адипонектина и ФНО-а на возможность достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ.

Обсуждение

В нашем исследовании устойчивая нормотензия была достигнута у 24,2% пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ, находившихся на стационарном лечении, что существенно выше показателей, полученных во многих популяционных исследованиях и исследованиях пациентов, находящихся на амбулаторном этапе лечения [14]. Безусловно, достижение целевого АД является результатом комплексных мероприятий, только включающих,

Таблица 4

**КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ ДОСТИЖЕНИЯ НОРМОТЕНЗИИ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТОТОЧНОСТЬЮ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

Переменные в уравнении	В	Бутстреп (на основе 954 выборок)				
		Смещение	MSE	p*	95 % ДИ	
					Нижняя	Верхняя
Масса жировой ткани	0,064	1,636	55,514	0,131	–10,271	5,669
Адипонектин	0,168	7,636	179,267	0,007	–11,147	18,836
Лептин	–0,020	–4,067	117,596	0,161	–1,232	0,399
ИЛ-6	0,021	4,283	113,678	0,083	–2,071	6,415
ФНО-а	0,030	1,137	35,667	0,013	–4,458	2,490
Креатинин	0,016	–1,273	33,368	0,162	–1,794	2,637
ЧСС	–0,103	–3,630	43,659	0,003	–18,431	1,008
Константа	–1,241	172,462	2153,224	0,228	–167,877	1267,252

Примечание: MSE — среднеквадратичная ошибка; * — двухсторонний; ДИ — доверительный интервал; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-а — фактор некроза опухоли альфа; ЧСС — частота сердечных сокращений.

но не сводящихся к медикаментозной терапии. Не подлежит сомнению влияние таких факторов, как высокая приверженность пациентов к назначенному лечению и доступность, в том числе экономическая, лекарственных препаратов. Полученные результаты в плане достижения устойчивого уровня нормотензии в популяции исследования мы можем объяснить в первую очередь именно влиянием лечебного режима пребывания пациента в стационаре, доступностью медикаментов и врачебным контролем за проведением лечения, что далеко не всегда осуществимо на амбулаторном этапе ведения пациента.

Однако, несмотря на вышеперечисленные факторы, у подавляющего большинства больных АД оставалось повышенным, соответствуя ИСАГ или СДАГ. Рабочая гипотеза данного исследования предполагает влияние дисфункции жировой ткани для достижения целевого АД при АГ и ХСНсФВ левого желудочка в условиях реальной клинической практики. Дисфункция жировой ткани как эндокринного органа, в свою очередь, характеризуется особенностями синтеза адипокинов (адипонектин, оментин, апелин, лептин, резистин, висфатин, остеокальцин и другие).

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют, что именно способность жировой ткани к синтезу адипонектина (сывороточный уровень адипонектина, скорректированный по массе жировой ткани) оказывалась наиболее нарушенной (сниженной) у пациентов, не достигших нормотензии на фоне проводимой в условиях стационара медикаментозной терапии. Особенно важным нам

представляется тот факт, что не удалось выявить значимых различий относительно как индекса массы тела, так и массы жировой ткани среди пациентов с различными уровнями АД, достигнутыми к моменту выписки. Иными словами, в плане достижимости целевого АД у пациентов старческого возраста на первый план выступает именно секреторная активность жировой ткани, а не ее избыточное отложение в организме.

Это положение также нашло подтверждение при проведении логистического регрессионного анализа. Здесь хотелось бы заметить, что при проведении данной работы нами не ставилась цель построения точной прогнозной системы достижения целевого АД у пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ. Достижение определенного уровня АД является следствием весьма большого количества факторов, не изучавшихся в данной работе, и, соответственно, не вошедших в перечень предикторов регрессионной модели. Однако проведенный логистический регрессионный анализ достаточно убедительно показал влияние характеристик функционального состояния жировой ткани на вероятность достижения нормотензии у пациентов старческого возраста с ХСНсФВ в условиях реальной клинической практики: максимальные значения статистики Вальда были достигнуты именно относительно предикторов «адипонектин», «ФНО-а» и «частота сердечных сокращений».

Таким образом, в условиях реализации сложного клинического сценария «старение, замещающее ожирение, АГ, ХСНсФВ левого желудочка» эффек-

тивность проводимой медикаментозной терапии оказывается ассоциированной с уровнем секреции жировой тканью адипонектина и активностью воспаления (уровень ФНО-а).

Накопленные к настоящему времени данные о биологической роли адипонектина позволили описать его как «гормон спасения», принимающий участие в регуляции накопления липидов в макрофагах (тем самым участвуя в атерогенезе), чувствительности периферических тканей к инсулину, обладая антифибротическим, противовоспалительным и антиоксидантным действиями, а также оказывая защитное действие на нейроны центральной нервной системы, в том числе отделов, регулирующих функцию сердечно-сосудистой системы, *area postrema* [15]. Снижение уровня адипонектина ассоциировано с патогенезом многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности и АГ [16].

Первым установленным фактом, свидетельствующим о патофизиологической значимости адипонектина в формировании и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, стало выявление значимой корреляционной связи между сывороточным уровнем адипонектина и различными параметрами, характеризующими тяжесть клинического состояния больного хронической сердечной недостаточностью [17–20].

В ряде работ было установлено прямое влияние адипонектина на сердце. Например, Y. Liao и соавторы (2005) показали, что адипонектин способствует прогрессивному ремоделированию миокарда, вызванного аортальным стенозом [21]. В экспериментальной модели на животных было показано, что степень концентрической гипертрофии миокарда, спровоцированной перегрузкой объемом, была выше у животных с недостаточностью адипонектина, сопровождалась повышением общей смертности, причем оба эффекта снижались на фоне нормализации концентрации адипонектина [22]. *In vitro* было показано, что адипонектин может оказывать прямой эффект на гипертрофию миокардиоцитов [23], однако в другом исследовании было выявлено, что как полноразмерный, так и глобулярный адипонектины ослабляют гипертрофию миокарда, индуцированную эндотелином-1 в культуре клеток, что позволило авторам предположить возможную роль адипонектина в патогенезе формирования эндотелин-зависимой гипертрофии миокарда после перенесенного инфаркта миокарда [24].

Известны метаболические эффекты адипонектина, что расширяет представление о способах влияния адипонектина на миокард. R. Pineiro и соавторы (2005) показали, что адипонектин вызывает

небольшое, но значимое увеличение потребления глюкозы и свободных жирных кислот, а также степени фосфорилирования аденозинмонофосфаткиназы в культуре неонатальных кардиомиоцитов [25]. A. Onay-Besikci с соавторами (2004) показали роль COOH-концевого глобулярного фрагмента адипонектина в регуляции окисления свободных жирных кислот [26].

В ряде работ установлено влияние низких уровней адипонектина на уровень АД и риск АГ у лиц молодого и зрелого возраста [27].

Наконец, не прямые эффекты адипонектина могут значимо влиять на развитие хронической сердечной недостаточности и течение АГ. Адипонектин обладает множеством не прямых эффектов на сердечно-сосудистую систему, например, ему присущ антиатерогенный эффект, связанный с взаимодействием с эндотелиоцитами, макрофагами и гладкомышечными сосудистыми клетками [15]. Таким образом, полученные нами результаты об ассоциации скорректированного по массе жировой ткани уровня адипонектина и достижения нормотензии пациентами старческого возраста с АГ и ХСНсФВ полностью укладываются в сложившееся представление о биологии адипонектина.

Трактовка влияния провоспалительных цитокинов, и, в частности, в нашем исследовании, ФНО-а, на эффективность медикаментозной коррекции повышенного АД у пациентов старческого возраста крайне затруднена. Известно, что непосредственно процесс старения ассоциирован с изменением в системе цитокинов. Так, наиболее часто в результатах научных исследований выявлялось повышение уровня ФНО-а и ИЛ-6 [28, 29]. Провоспалительные сдвиги в системе цитокинов являются неспецифическими, сопровождающими как течение АГ, так и формирование и прогрессирование дезадаптивного ремоделирования миокарда. В связи с этим полученные в нашем исследовании данные в плане ФНО-а и ИЛ-6 поддерживают концепцию дисфункции жировой ткани и не противоречат рабочей гипотезе исследования [30].

Полученные результаты также согласуются с данными крупного проспективного исследования, включавшего участников Dallas Heart Study зрелого возраста [31], свидетельствующие о защитном эффекте адипонектина в плане рисков АГ. Таким образом, в ходе выполнения данной работы была подтверждена рабочая гипотеза: установлено патогенетическое и клиническое значение дисфункции жировой ткани, реализующейся в виде снижения секреции адипонектина, сопровождающей клиническое течение АГ и ХСНсФВ на достижимость целевых значений АД у пациентов старческого возраста.

Заключение

В условиях реальной клинической практики на стационарном этапе лечения устойчивая нормотензия достигалась у 24,2% пациентов старческого возраста с АГ и ХСНсФВ левого желудочка. Развитие дисфункции жировой ткани, сопровождающееся снижением синтеза «гормона спасения» адипонектина, ассоциировано с недостижением нормотензии на фоне медикаментозной терапии в условиях стационарного лечения указанной категории больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323–1335. doi:10.1016/S0140-6736(16)32381-9
- Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. 2018;561(7721):45–56. doi:10.1038/s41586-018-0457-8
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466–472. doi:10.1001/jama.294.4.466
- Volpe M, Battistoni A, Rubattu S, Tocci G. Hypertension in the elderly: which are the blood pressure threshold values? European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology. 2019;21(Suppl B):B105–B106. doi:10.1093/eurheartj/suz023
- Teramoto K, Teng TK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CS. Epidemiology and clinical features of heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e27. doi:10.15420/cfr.2022.06
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131. doi:10.1002/ehf.2333
- Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):99–107. doi:10.1002/clc.23303
- Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Inter Med*. 2016;31(6):1054–1060. doi:10.3904/kjim.2016.193
- Keng BMH, Gao F, Teo LLY, Lim WS, Tan RS, Ruan W et al. Associations between skeletal muscle and myocardium in aging: a syndrome of “Cardio-Sarcopenia”? *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2568–2573. doi:10.1111/jgs.16132
- Chandramouli C, Tay WT, Bamadhaj NS, Tromp J, Teng TK, Yap JJJ et al. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002916. doi:10.1371/journal.pmed.1002916
- Newman JD, Alexander KP, Gu X, O'Brien SM, Boden WE, Govindan SC et al. Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006002. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006002
- Pereira da Silva A, Matos A, Valente A, Gil A, Alonso I, Ribeiro R et al. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women portuguese centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(3):256–266. doi:10.1007/s12603-015-0566-0
- Ojha S, Budge H, Symonds ME. *Adipocytes in normal tissue biology*. Academic Press. 2014;9780123864574:2003–2013. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.04408-7
- Недогода С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109 [Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2018;23(11):100–109. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-100-109. In Russian].
- Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin system (rescue hormone): the missing link between metabolic and cardiovascular diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1430. doi:10.3390/pharmaceutics14071430
- Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):263–269. doi:10.1038/ajh.2010.216
- Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y et al. Adiponectin and coronary heart disease: the strong heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):e15–e16. doi:10.1161/01.ATV.0000153090.21990.8c
- Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J*. 2006;70(12):1557–1562. doi:10.1253/circj.70.1557
- George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1420–1424. doi:10.1136/hrt.2005.083345
- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;112(12):1756–1762. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972
- Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res*. 2005;67(4):705–713. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.018
- Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*. 2005;11(10):1096–103. doi:10.1038/nm1295
- Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*. 2004;10(12):1384–1389. doi:10.1038/nm1137
- Fujioka D, Kawabata K, Saito Y, Kobayashi T, Nakamura T, Kodama Y et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2409–H2416. doi:10.1152/ajpheart.00987.2005
- Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett*. 2005;579(23):5163–5169. doi:10.1016/j.febslet.2005.07.098
- Onay-Besikci A, Altarejos JY, Lopaschuk GD. gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation

in newborn rabbit hearts. *J Biol Chem.* 2004;279(43):44320–44326. doi:10.1074/jbc.M400347200

27. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002;25(6):971–976. doi:10.2337/diacare.25.6.971

28. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(3):131–136.

29. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13(4):389–391.

30. Bluher M, Muller-Wieland D. Editorial: adipose tissue dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:999188. doi:10.3389/fendo.2022.999188

31. Peri-Okonny PA, Ayers C, Maalouf N, Das SR, de Lemos JA, Berry JD et al. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2):10.1002/dmrr.2840. doi:10.1002/dmrr.2840

Информация об авторах

Малинова Лидия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–0951–9314;

Толстов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель главного врача по лечебной работе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер», Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–4546–9449;

Силина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГУЗ «Саратовский областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Саратов, Российская Федерация;

Денисова Татьяна Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0003–4931–0969;

Липатова Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация, ORCID: 0000–0002–7401–9930.

Author information

Lidia I. Malinova, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–0951–9314;

Sergey N. Tolstov, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Deputy Chief Physician for Medical Work, Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–4546–9449;

Tatyana S. Silina, Candidate of Medical Science, Cardiologist, Saratov Regional Clinical Hospital for War Veterans, Saratov, Russian Federation;

Tatyana P. Denisova, Doctor of Medical Science, Professor of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0003–4931–0969;

Tatyana E. Lipatova, Doctor of Medical Science, head of Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation, ORCID: 0000–0002–7401–9930.