

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапино Д. (США)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)

ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Baranova E. I. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
S. K. Churina (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.

The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 496 Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. **Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения**
- 508 Чухловина М. Л., Медведев С. Е. **Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности**
- 515 Иванов К. Е., Митрофанова Л. Б., Гарькина С. В., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. **Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика**
- 521 Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В. **Возможности использования микроРНК в качестве биомаркера при диагностике инсульта**
- 531 Пospelova М. Л., Сорокоумов В. А., Алексеева Т. М., Иванова Н. Е. **Опыт сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции гемореологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией**
- 538 Савчук Н. О., Кожанова Т. А., Савчук Е. А., Гагарина А. А., Гордиенко А. И., Химич Н. В., Ушаков А. В. **Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией**
- 548 Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. **Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты**
- 556 Баев В. М., Вагапов Т. Ф. **Снижение работоспособности и качества жизни при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин**

Content:

- 496 Tsyrlyn V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G. **Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms**
- 508 Chukhlovina M. L., Medvedev S. E. **The role of arterial hypertension in the development of cerebrovascular diseases in pregnancy**
- 515 Ivanov K. E., Mitrofanova L. B., Garkina S. V., Mikhaylov E. N., Lebedev D. S. **Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia**
- 521 Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Panina E. B., Vavilova T. V. **MicroRNA as a diagnostic biomarker in stroke**
- 531 Pospelova M. L., Sorokoumov V. A., Alekseeva T. M., Ivanova N. E. **Combination of pharmacological and non-pharmacological approaches in patients with hypertensive encephalopathy and hemorheological disorders**
- 538 Savchuk N. O., Kozhanova T. A., Savchuk E. A., Gagarina A. A., Gordienko A. I., Khimich N. V., Ushakov A. V. **Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction**
- 548 Vetoshkin A. S., Shurkevich N. P., Gapon L. I., Gubin D. G., Poshinov F. A., Velizhanin S. N. **Atherosclerosis and high blood pressure in the Northern watch**
- 556 Baev V. M., Vagapov T. F. **Comorbid arterial hypertension and chronic venous diseases in men: the impact on work efficiency and quality of life**

Содержание:

- 562** Цветкова Е. В., Каронова Т. Л., Васильева Е. Ю., Солнцев В. Н., Гринева Е. Н. **Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией**
- 570** Кедринская А. Г., Куприенко Н. Б., Образцова Г. И., Леонова И. А. **Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей**
- 581** Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Галагудза М. М. **Прямое сравнение инфаркт-лимитирующих и гемодинамических эффектов различных ингибиторов некроптоза на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы**
- 586** Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Хомова И. А., Горева Л. А., Карапетян Л. В. **Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет**

Content:

- 562** Tsvetkova E. V., Karonova T. L., Vasilyeva E. Y., Solntsev V. N., Grineva E. N. **Atorvastatin therapy and serum 25(OH)D level in women with abdominal obesity and dyslipidemia**
- 570** Kedrinskaya A. G., Kuprienko N. B., Obratsova G. I., Leonova I. A. **Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children**
- 581** Dmitriev Yu. V., Minasian S. M., Galagudza M. M. **Direct comparison of the infarct-limiting and hemodynamic effects of various necroptosis inhibitors in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart**
- 586** Kobalava Zh. D., Shavarova E. K., Khomova I. A., Goreva L. A., Karapetyan L. V. **Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old**



Глубокоуважаемые читатели!

Артериальная гипертензия — предиктор развития инсультов и когнитивных расстройств, вплоть до сосудистой деменции. Согласно Европейским рекомендациям 2018 года по диагностике и лечению артериальной гипертензии, неврологический осмотр и оценка когнитивных функций относятся к обязательным составляющим обследования пациента с артериальной гипертензией. Не вызывает сомнений тот факт, что не только инсульт, но и хроническое нарушение мозгового кровообращения, гипоперфузия головного мозга приводят к когнитивным расстройствам. В обзорной статье, открывающей этот номер журнала, В. А. Цырлиным с соавторами подробно обсуждаются патогенетические механизмы, лежащие в основе развития изменений церебрального кровотока и когнитивных нарушений в условиях повышенного системного артериального давления. В работе М. Л. Чухловиной и С. Е. Медведева, посвященной взаимосвязи повышенного артериального давления и развития инсультов у беременных, подчеркивается значение диагностики артериальной гипертензии у женщин до наступления беременности с целью разработки оптимальной тактики ведения этих больных. Статья М. П. Топузовой и соавторов посвящена использованию новых биомаркеров (микроРНК) в качестве предикторов прогноза при инсульте.

На страницах журнала вашему вниманию представлены результаты ряда оригинальных исследований. Особый интерес вызывает статья К. Е. Иванова с соавторами, в которой, основываясь на анализе данных гистологических препаратов, авторы анализируют распределение нервных волокон в стенке почечных артерий, что имеет существенное значение для проведения эффективной процедуры

катетерной денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертензии.

В экспериментальном исследовании, проведенном Ю. В. Дмитриевым с соавторами, определено влияние различных ингибиторов некроза на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы.

Клиническое исследование, выполненное А. Г. Кедринской с соавторами, посвящено анализу структурных изменений сердца в зависимости от наличия избыточной массы тела или ожирения у детей. При этом авторами установлено, что не только при ожирении, но и при избыточной массе тела у детей развиваются гипертрофия левого желудочка и ремоделирование сердца. Не менее интересны аспекты ведения пациентов с коморбидными состояниями при артериальной гипертензии, чему посвящено несколько статей журнала.

Для практической работы врача большое значение имеет выбор комбинированной антигипертензивной терапии. Статья Ж. Д. Кобалавы с соавторами, посвященная оценке эффективности и безопасности комбинации амлодипина и индапамида-ретард у больных старшего возраста с неконтролируемой артериальной гипертензией, несомненно, будет интересна читателям.

Выражаю уверенность, что представленные в журнале работы будут интересны и полезны как практикующим врачам, так и специалистам, занимающимся научной деятельностью.

С уважением,

заместитель главного редактора,
д. м. н., профессор

Е. И. Баранова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения

В. А. Цырлин¹, Н. В. Кузьменко^{1,2}, М. Г. Плисс^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kuzmenko@niiiekf.ru

Статья поступила в редакцию
11.09.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Известно, что при артериальной гипертензии (АГ) развиваются значительные изменения в структуре сосудов головного мозга. Существует тесная зависимость между функциональной активностью нейронов и интенсивностью их кровоснабжения. Сосудистая деменция — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных патологией нейронов, глии и сосудов. Наиболее типичными проявлениями патологии мозга при сосудистой деменции являются когнитивные расстройства — нарушение памяти, способности к обучению, отсутствие собственного мнения, нарушение эмоционального контроля и социального поведения. В статье приводятся литературные данные об организации церебрального кровообращения и характере его изменений при АГ. Анализируются причины, приводящие к гипоперфузии мозга при повышенном артериальном давлении. Описываются механизмы, обуславливающие когнитивные нарушения у людей с АГ. Освещается вопрос о тактике врача по отношению к пациентам с АГ и когнитивными нарушениями: «Насколько нужно снижать артериальное давление?».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральное кровообращение, сосудистая деменция, когнитивные нарушения

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms

V. A. Tsyrlin¹, N. V. Kuzmenko^{1,2}, M. G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 11 September 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Arterial hypertension (HTN) is associated with significant changes in the structure of cerebral vessels. There is a close relationship between the functional activity of neurons and the intensity of their blood supply. Vascular dementia is a heterogeneous group of diseases resulting from the pathology of neurons, glia and vessels. Cognitive disorders are the most typical manifestations of brain pathology in vascular dementia and include memory impairment, decreased learning ability, lack of personal opinion, violation of emotional control and social behavior. The article overviews the data on the organization of cerebral circulation and the mechanisms of its changes in HTN. The article analyzes the causes leading to brain hypoperfusion in elevated blood pressure. The authors discuss the mechanisms resulting in cognitive disorders in hypertensive subjects. We also address the question arising in relation of HTN and cognitive impairments: "To which extent blood pressure should be lowered in hypertensive patients with cognitive decline?".

Key words: hypertension, cerebral circulation, vascular dementia, cognitive disorders

For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), встречающаяся у 40 % населения земного шара, является причиной поражения многих органов и систем. В частности, длительно существующая и неконтролируемая АГ может приводить к развитию ишемического и геморрагического инсультов. При этом заболевании высока вероятность развития и безинсультных («немых») инфарктов головного мозга. Показано, что до 25 % лиц пожилого возраста с АГ имеют в анамнезе по крайней мере один «немой» инфаркт мозга [1].

Помимо инсульта среди патологий мозга регистрируется и сосудистая деменция — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных патологией нейронов, глии и сосудов [2]. Наиболее популярна

в настоящее время концепция деменции, обусловленной цереброваскулярной патологией. Причем, если в течение длительного времени васкулярная деменция связывалась со склерозом церебральных артерий, приводящим к диффузному ишемическому повреждению и мозговой атрофии, то в дальнейшем [3] были высказаны предположения, что причиной сосудистой деменции являются множественные и дискретные ишемические повреждения мозга у пациентов с васкулярными факторами риска, прежде всего с гипертензией (мультиинфарктная деменция). Из этих предположений вытекает, что предотвращение цереброваскулярных заболеваний может быть существенным моментом в профилактике деменции. Внедрение новых методов исследования показало, что при деменции наблю-

дается деструкция белого вещества мозга, которая называется «лейкоараиозис» [4]. Эти нарушения белого вещества коррелировали с деменцией в большей степени, чем множественные инфаркты. Доказано, что АГ повышает риск развития диффузных поражений белого вещества головного мозга и фигурирует в качестве второго по значимости (после возраста) предиктора развития этой патологии [5]. В то же время необходимо отметить, что в ряде исследований [6] не обнаружилась связь между сосудистой деменцией и тяжестью изменений белого вещества мозга.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время сосудистая деменция отмечается у 47,5 млн людей. Каждый год эта группа увеличивается на 7,7 млн людей старшего возраста [7].

Сосудистая деменция выявляется у 20% всех больных деменцией [8]. По частоте развития сосудистая деменция у старых людей является второй по частоте деменцией после болезни Альцгеймера [9]. При этом свыше чем у 70% пациентов с АГ эта патология наблюдается у лиц без предварительного инсульта. Отмечается корреляция между выраженностью сосудистой деменции и уровнем систолического артериального давления (АД). Считается, что неблагоприятным является как высокое, так и низкое АД. Важным фактором является и возраст пациентов. Деменция встречается у 4% пожилых людей независимо от уровня АД [10].

Наиболее типичными проявлениями патологии мозга при сосудистой деменции являются когнитивные расстройства — нарушение памяти, способности к обучению, отсутствие собственного мнения, нарушение эмоционального контроля и социального поведения. Эти расстройства возникают при ишемии отделов головного мозга, участвующих в высшей нервной деятельности человека, обеспечивающей сознание, усвоение информации, индивидуальное поведение. К этим отделам относятся: кора больших полушарий, подкорковые образования — гиппокамп, полосатое тело, ретикулярная формация, миндалевидное тело, сосцевидное тело, гипоталамус, составляющие лимбическую систему. Как правило, начинается заболевание после длительно текущей АГ, которая сопровождается редукцией церебрального кровотока и гипоксией мозговой ткани [11].

В 80-х годах XX века Iu. V. Postnov (1985) предложил мембранную теорию развития гипертензии, в основе которой лежит изменение кальциевого насоса в клеточной мембране [12]. В настоящее время высказываются предположения, что причиной одной из форм сосудистой деменции является му-

тация в гене трансмембранного рецептора Notch3 [13], которая приводит к нарушению способности мембранного аппарата клетки поддерживать в цитоплазме необходимые концентрации ионов. Известно, что гены рецептора Notch млекопитающих кодируют четыре рецепторных белка Notch. Ген Notch3 кодирует трансмембранный рецептор, представленный преимущественно в клетках гладких мышц артерий, и мутация этого гена приводит к развитию аутосомно-доминантной ангиопатии сосудов головного мозга с лейкоэнцефалопатией и подкорковыми инфарктами. В клинических исследованиях динамики АГ на примере модели $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорта в мембране эритроцитов было обнаружено, что более высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта ассоциирована со снижением цереброваскулярной реактивности и, соответственно, с более тяжелыми когнитивными нарушениями [14].

Изучая на мышах связь между заболеванием мелких церебральных сосудов и частотой возникновения когнитивных нарушений при экспериментальной ангиотензин-II-индуцированной гипертензии, A. Meissner и соавторы (2017) показали, что в артериях мозга при повышенном АД наблюдается снижение экспрессии кадгерина (основного класса молекул клеточной адгезии, обеспечивающих кальцийзависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях) в сосудистом эндотелии [15]. Морфологические исследования, проведенные авторами, выявили и структурные изменения мозга. Так, при стойком повышении АД наблюдалось увеличение объема III желудочка и атрофия гиппокампа. Поведенческие тесты показали, что у гипертензивных мышей по сравнению с контрольными животными была снижена двигательная активность, наблюдались признаки депрессивного поведения, снижалась способность распознавать новые объекты. Снижение АД, вызываемое длительным введением гидралазина, нормализовало структурные характеристики мозга, а также предотвращало ассоциированную с гипертензией неспособность различать знакомые и новые объекты в задачах памяти, наводя на предположение, что наблюдаемые эффекты опосредуются хроническим повышением АД. При этом авторы зарегистрировали снижение гематоэнцефалического барьера у мышей с АГ.

Причинами возникновения патологии мелких церебральных сосудов могут быть: локальная или глобальная гипоперфузия мозга, генетические нарушения, АГ. О возможных генетических факторах как причине повреждения мелких церебральных сосудов ранее писал и T. Rohn (2014) [16].

Анализируя современную литературу, посвященную связи между АГ и сосудистой деменцией, большинство авторов приходят к твердому заключению, что когнитивные нарушения при АГ связаны с патологией мелких сосудов мозга. Исходя из общепринятых представлений о роли поражений кровеносных сосудов в развитии когнитивных нарушений при АГ, целесообразно сопоставить организацию нормального церебрального кровообращения и его изменения при АГ.

Строение церебрального кровообращения

Мозг является высокоэнергозатратным органом, и для поддержания ионного градиента нейронов и синаптической активности нуждается в хорошо регулируемом снабжении кровью. Кровоток серого вещества примерно на 1/3 больше, чем белого.

Кровоснабжение головного мозга осуществляется по внутренним сонным и базилярным артериям, которые образуют кольцо и формируют виллизиев круг. Просвет левой внутренней сонной артерии в норме больше правой на 0,5–1 мм. Виллизиев круг находится в подпаутинном пространстве основания головного мозга, окружая своими составными элементами зрительную хиазму и образования среднего мозга, позади находится варолиев мост, на поверхности которого и расположена базилярная артерия. Три больших ветви отходят от виллизиева круга — задняя, передняя и средняя. Между ними существуют соединительные ветви. Большие церебральные артерии переходят в пиальные артерии, которые формируют коллатеральную сеть, допускающую возможность функционирования мозгового кровотока даже в условиях окклюзии церебральной артерии. Наибольшим постоянством в строении отличаются передние мозговые и сонные артерии, задние мозговые и соединительные ветви очень вариабельны в своей анатомии и особенностях ветвления. Изменения со стороны передней части виллизиева круга имеют большее клиническое значение вследствие более выраженной симптоматики и худшего прогноза.

Передняя мозговая артерия, как правило, хорошо сформирована, и в норме ее просвет достигает полутора-двух с половиной миллиметров. Передняя соединительная артерия такого же просвета и длиной около сантиметра. Средняя мозговая артерия тоже имеет некоторую асимметричность в размерах: слева она толще, чем справа [17].

Виллизиев круг помогает максимально обеспечить мозг кровью при функциональных расстройствах, некоторых вариантах строения артерий, когда сосудистое кольцо все еще остается замкнутым, но диаметр отдельных сосудов не позволяет достав-

лять необходимое количество крови. Роль виллизиева круга резко возрастает при полной окклюзии какой-либо из артерий. Тогда и прогноз, и скорость нарастания симптоматики, и объем очага повреждения нервной ткани будут зависеть от того, как сформировано это кольцо и насколько оно способно перераспределять кровь в ишемизированные регионы. Таким образом, виллизиев круг — это механизм защиты, компенсации нарушенного кровообращения для обеспечения кровью мозга при поражении конкретных артерий.

Ветви пиальных артерий разделяются в мозгу и формируют пенетрирующие (или радиальные) и паренхимальные артериолы, которые входят в мозговую ткань и перфузируют паренхиму. Пенетрирующие артериолы локализованы в пространстве Вирхова–Робина и омываются цереброспинальной жидкостью. Пенетрирующие артериолы связывают пиальные сосуды с паренхимальным артериоларно-капиллярным ложем, которое и кровоснабжает мозговую ткань. Так же, как поверхностные и пиальные артерии, пенетрирующие артериолы имеют сравнительно мало анастомозов. Поэтому пенетрирующие артериолы контролируют кровотоки в очень ограниченном пространстве коры головного мозга и действуют как связь кровотока между поверхностью мозга и капиллярами. Паренхимальные артериолы локализованы в паренхиме вокруг астроцитов.

Пространства Вирхова–Робина представляют собой каналы вдоль внутримозговых кровеносных сосудов. Они формируются на ранних этапах эмбриогенеза вследствие врастания в нервную ткань кровеносных сосудов, которые втягивают за собой сосудистый листок мягкой мозговой оболочки. Пространства Вирхова–Робина играют большую роль в циркуляции цереброспинальной жидкости, в иммунорегуляции, являются составной частью гематоэнцефалического барьера и расширяются при различных патологических процессах. Сосуды могут изменять свой объем в сравнительно широких пределах, не оказывая механических воздействий на ткань мозга. Их моторику обеспечивает своеобразный мышечный аппарат. Периваскулярное пространство ограничено сосудистой базальной мембраной и мембраной глиальных клеток, что ограничивает проникновение в мозг протеинов и пептидов, в том числе Aβ пептида, который идентифицируется как основной компонент паренхимальной (амилоидной) бляшки и сосудистого амилоидного депозита (амилоидной ангиопатии) — патологического маркера болезни Альцгеймера [18]. Внутримозговые артериолы достигают глубоких слоев паренхимы мозга и умень-

шаются в диаметре меньше 100 мкм, периваскулярное пространство исчезает, и мембрана стенки сосудов непосредственно контактирует с мембраной глиальных клеток. Паренхимальные артериолы переходят в капилляры. Число капилляров на 100 г ткани составляет 15×10^7 . Капиллярная сеть распределена в головном мозге неравномерно, причем эта неравномерность отмечается даже в разных слоях коры головного мозга. Наибольшая плотность здесь отмечается в IV слое, где локализованы синаптические структуры. Плотность капилляров в сером веществе мозга в 2–3 раза выше, чем в белом [19]. Эндотелиальные клетки капилляров окружены перицитами, и эти два типа клеток расположены на базальной мембране. Перициты в основном размещаются снаружи от эндотелиального слоя клеток капиллярной сети в мозге. Они представляют собой удлинённые многоотростчатые клетки, расположенные вдоль длинной оси капилляра. Перициты участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера. Некоторые авторы называют перициты адвентициальными клетками. Мозговые сосуды структурно и функционально развиваются вместе с нервной тканью, в результате чего формируется нейрососудистая единица [20], важным компонентом которой и являются перициты [21]. Особенностью кровообращения головного мозга является то, что нейроны не вступают в непосредственный контакт с капиллярной сетью, а взаимодействуют с питающими капиллярами через клетки глии или астроциты. Астроциты, как составная часть глиальных клеток, располагаются напротив базальной мембраны, поддерживают нейроны и разделяют их своими телами на группы (компарменты). Нейроны, астроциты, олигодендроциты, так же, как сосудистые и периваскулярные клетки, являются факторами, выполняющими трофические функции, и взаимозависимы в такой степени, что повреждение одного типа клеток приводит к повреждению другого.

Большие церебральные и пиальные артерии оказывают большое сосудистое сопротивление и играют важную роль в регуляции мозгового кровотока. Экспериментальные исследования показали, что при развитии гипертензии различные сегменты сосудистого ложа изменяются, и при установившейся гипертензии небольшие артерии и артериолы оказывают большее сопротивление кровотоку, чем в условиях нормотензии.

Если рассматривать иннервацию сосудов мозга, то необходимо отметить, что пиальные артерии получают симпатическую иннервацию, и нервные волокна формируют сеть внутри адвентиции артерий. По мере продвижения к пространству

Вирхова–Робина нервных волокон становится меньше, и они не представлены в паренхимальных артериолах. Паренхимальные артериолы получают внутреннюю иннервацию из нейропиля. Кортикальные микрососуды получают норадренергическую, холинергическую, серотонинергическую или гамкергическую иннервацию непосредственно от кортикальных нейронов из «locus coeruleus», «raphe nucleus», базальных ядер или локальных кортикальных интернейронов. Крупные артерии сокращаются под влиянием норадреналина, паренхимальные артериолы имеют бета-адренорецепторы и расслабляются под действием адреналина.

В мозговой ткани существует тесная зависимость между функциональной активностью нейронов и интенсивностью кровоснабжения. Это связано с тем, что в мозге отсутствуют как резервы кислорода, так и депо окисляемого субстрата, и усиление функциональной активности ткани мозга требует немедленного притока крови. Так как суммарный мозговой кровоток постоянен, изменения, связанные с перестройкой нейродинамических процессов в нейронах, сводятся к усилению кровоснабжения функционально активных участков мозга и одновременного падения кровотока в других зонах, функциональная активность которых в данный момент понижена [19]. Доказана связь между увеличением локальной нейрональной активности и возрастанием мозгового кровотока (нейроваскулярная связь). Основываясь на быстрой дилатации отдалённых пиальных артерий при кортикальной функциональной гиперемии, выдвинута гипотеза, что сигналы эндотелия могут играть ключевую роль в вазодилатации при функциональной гиперемии мозга. Для этого *in vivo* у крыс кортикальный гемодинамический ответ регистрировался на соматосенсорный стимул до и после деструкции эндотелия [22]. Показано, что дискретное прерывание сигнализации от эндотелия останавливает распространение вазодилатации пиальных артерий, и деструкция эндотелия пиальных артерий ослабляет гемодинамический ответ и возникновение кортикальной гиперемии. Авторы делают вывод, что включение эндотелиальных путей в функциональное нейроваскулярное соединение является новым объяснением возможного прерывания астроцитоопосредованного контроля функциональной гиперемии.

Особенностью мозгового кровообращения является выраженный феномен ауторегуляции — обеспечение независимости мозгового кровотока при изменениях системного АД, поддерживаемого гладкомышечными сосудистыми клетками.

Изменения в структуре церебральных сосудов при гипертензии

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о значительных изменениях структуры церебральных сосудов при развитии АГ. Для определения многоочагового или диффузного сосудистого поражения головного мозга при АГ существуют такие термины, как дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая лейкоэнцефалопатия (поражение белого вещества головного мозга), гипертензивная энцефалопатия, цереброваскулярная болезнь. Принципиальными являются два заключения — при гипертензии уменьшаются просвет сосудов и их количество в церебральной циркуляции. Так, в исследованиях I. B. Sokolova и соавторов (1985) было показано, что развитие АГ у крыс стока SHR сопровождается rareфакцией (разжижением) — потерей артериол и капилляров [23]. В дальнейшем на различных моделях экспериментальной гипертензии (крысы стока SHR, почечной, ДОКА-солевой гипертензии) было показано, что на 25–50 % уменьшается количество пиальных артерий и интрацеребральных капилляров с внутренним диаметром 1,4–5,6 мкм. В то же время ряд авторов не отметили уменьшения количества пиальных артерий, хотя также зарегистрировали уменьшение плотности капилляров у крыс 12-недельного возраста с АГ [24, 25].

Уменьшение количества артериол и капилляров само по себе сопровождается нарушениями нервной ткани, а также приводит к уменьшению церебрального кровотока, что обуславливает хроническую гипоперфузию мозга. У мышей с незначительными поражениями сосудов уменьшение количества капилляров в белом веществе сопровождалось значительными поражениями этого вещества еще до выраженного снижения кровотока. На основании этих экспериментов высказывается предположение, что уменьшение плотности капилляров и может быть основным механизмом, ответственным за увеличение риска сосудистых когнитивных нарушений или сосудистой деменции у пациентов с АГ [17].

При изучении плотности и структуры микрососудов в пиальной оболочке молодых крыс стока SHR I. B. Sokolova и соавторы (2016) отметили, что у гипертензивных животных плотность микрососудистой сети была в 1,4, а артериол — в 1,9 раза ниже, чем у нормотензивных животных [26]. При этом кровоток в сосудах мозга и насыщенность кислородом крови гипертензивных крыс были ниже, чем у нормотензивных животных.

Первоначально термин «ремоделирование» был использован для описания ситуации, когда

уменьшается просвет сосуда и увеличивается отношение «толщина стенки / просвет сосуда». Увеличение отношения «стенка/просвет», которое наблюдается у крыс с АГ, приводит к усилению ответа на констрикторный стимул [27]. Гипертрофия церебральных артерий и ремоделирование являются адаптивным феноменом, который уменьшает стресс на сосудистую стенку и защищает артериолы и капилляры от увеличенного АД. При недостаточной способности церебральных артерий к ремоделированию в ответ на увеличение АД возникают отек и снижение гематоэнцефалического барьера [28].

Структурные изменения (ремоделирование) артерий при АГ связаны с изменениями гладких мышц сосудистой стенки. В обычных условиях гладкие мышцы располагаются циркуляторно к оси сосуда. При АГ в церебральных сосудах происходит дезорганизация гладкомышечных клеток в медиальном слое с уменьшением толщины адвентиции. По мнению S. M. Arribas и соавторов (1999), эти изменения сосудистой стенки являются фактором, способствующим возможному разрыву сосудов и возникновению геморрагического инсульта [29].

Рассматривая ремоделирование артериальной системы, Kogner и соавторы (1995) указывали, что для гладкомышечных клеток вазоконстрикторы и ростковые факторы являются общими гуморальными воздействиями [30]. Контрактивный процесс в гладкой мышце связан с изменением полимеризации актина и пополнением запасов структурных протеинов (винкулина, паксиллина, талина и альфа-актинина). В сосудистой гладкой мышце это «клеточное затверждение» встречается как сопутствующее тирозинфосфорилированию этих протеинов. Так как тирозинкиназная ингибиция предотвращает внутреннее ремоделирование, авторы предположили, что это клеточное затверждение частично обуславливает уменьшение вазодилаторной способности в сосудах при длительном действии вазоконстрикторов (часы). Однако только мышечные механизмы не определяют изменение сосудистой стенки при ремоделировании. Структуры экстраклеточного матрикса, формирующие сосудистую стенку, также определяют упруго-вязкие характеристики сосудистой стенки. Экстрацеллюлярные матриксные белки являются базальной структурой кровеносных сосудов. Они взаимодействуют с гладкомышечными клетками сосудов, связываясь с интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами клеточной поверхности. Это способствует синтезу новых матриксных протеинов, в свою очередь приводящему к ремоделированию сосудов.

Отношение коллаген/эластин определяет жесткость сосудистой стенки. Модуль упругости коллагена больше, чем эластина. Изменения этих соотношений меняют податливость сосудистой стенки. В проводниковых артериях процесс наружного ремоделирования с увеличением наружного диаметра связан не только с пролиферацией мышечных клеток, но и с увеличением активности экстрацеллюлярного матрикса.

Большая роль в ремоделировании сосудов принадлежит повышению с возрастом ригидности артерий [31]. Этот процесс связывают с перестройкой средней оболочки артерий (меди), который приводит к диффузному фиброэластическому утолщению интимы, повышению содержания коллагена в меди, фрагментации эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцификацией средней оболочки артерий. Наличие АГ усиливает изменения стенок артерий [32]. В исследованиях на крысах показано, что растяжимость артерий значительно уменьшается с возрастом, как у нормотензивных животных (WKY), так и у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR), но у гипертензивных животных в большей степени, чем у нормотензивных [33]. Установлено, что повышение индексов артериальной ригидности взаимосвязано с наличием множественных малых глубинных инфарктов мозга [31].

Все изменения структуры церебральных сосудов неизбежно приводят к изменению ауторегуляции мозгового кровотока. У спонтанно-гипертензивных крыс внутренний диаметр мозговых артериол 1-го, 2-го, 4-го порядка меньше, а отношение толщина стенки / просвет сосуда больше, чем у нормотензивных животных. При этом в экспериментах было показано, что при изменении уровня АД путем кровопотери или введением норадреналина кортикальный кровоток у крыс стока Wistar-Kyoto (WKY) был постоянным при уровнях АД от 70 до 150 мм рт. ст., в то время как у крыс стока SHR — от 100 до 200 мм рт. ст. [34].

В своих исследованиях Y. Li и соавторы (2015) изучили, используя магнитно-резонансную ангиографию, базальный кровоток и цереброваскулярную реактивность к гиперкапнии у крыс стока SHR различного возраста по сравнению с нормотензивными животными [35]. Авторы обнаружили, что у 10-недельных крыс внутренний диаметр сосудов начинал редуцироваться, базальный кровоток и ответ на гиперкапнию были больше при более высоком уровне АД. Не было доказательств стеноза церебральных сосудов по сравнению с крысами стока WKY. У 20-недельных гипертензивных животных внутренний диаметр сосудов мозга был редуци-

рован, кровоток возвращался к нормальному, ответ на гиперкапнию изменялся и делался меньше. У 40-недельных гипертензивных крыс внутренний диаметр сосудов оставался меньше, базальный мозговой кровоток уменьшался по сравнению с крысами стока WKY. У гипертензивных животных в основных церебральных сосудах наблюдался стеноз, ответ на гиперкапнию уменьшался, в некоторых областях мозга наблюдалось даже извращение ответа на гиперкапнию — не увеличение кровотока, а уменьшение, что указывало на снижение цереброваскулярного резерва. Это извращение коррелировало с тяжестью стеноза в артерии, которая снабжала эту область мозга. Также было обнаружено расширение сосудов, расположенных ниже по течению, и образование коллатеральных сосудов в качестве компенсаторных ответов на стеноз сосудов, находящихся выше по течению.

Структурным изменениям мозговых сосудов при АГ способствует активация ренин-ангиотензиновой системы. Известно, что снижение АД бета-адреноблокаторами практически не влияет на структуру пиальных артерий. В то же время блокаторы ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II улучшают структуру этих сосудов [17]. Многие внутриклеточные сигнальные каскады активируются ренин-ангиотензиновой системой, что может стимулировать ремоделирование артерий. Ангиотензин II и альдостерон связаны с продукцией реактивных кислородных субстанций, особенно супероксидов. В этом процессе участвуют и матриксные металлопротеиназы, и экспрессия матричных протеаз модулируется активацией ренин-ангиотензиновой системы.

В пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и в ремоделировании матрикса кровеносных сосудов участвуют две протеиназные системы — плазминогенная и металлопротеиназная. Белок PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1), ингибирующий тканевые активаторы плазминогена, экспрессируется в неповрежденных сосудистых гладкомышечных клетках. Предполагается, что плазмин активирует матрикс-деградирующие протеиназы (u-PA, t-PA), в результате чего в мышечной оболочке сосудов осуществляется пролиферация гладкомышечных клеток, которые в дальнейшем при поддержке плазмينا мигрируют в t. intima сосуда. Движение экстрацеллюлярного матрикса в сосудистой стенке также частично преобразуется матриксными металлопротеиназами.

Матриксные металлопротеиназы вызывают не только ремоделирование сосудистой стенки, но и приводят к усилению проницаемости гема-

тоэнцефалического барьера и повреждению миелинизированных волокон. Этот двойной эффект металлопротеиназ приводит к развитию отека белого вещества и сосудистой демиелинизации, которая является признаком субкортикальной ишемической сосудистой болезни, являющейся сосудистой формой деменции и называемой болезнью Бинсвангера (Binswanger) — кардинальным нарушением кровоснабжения в подкорковых областях, приводящим к диффузному разрушению белого вещества. В белом веществе наблюдаются множество кровоизлияний, кисты и небольшие очаги разложения, мозговая ткань уменьшается в объеме, ее часть заменяется жидкостью, а желудочки мозга расширяются [36].

Ремоделирование сосудов при АГ характеризуется не только изменением толщины стенки сосудов, но и реактивности сосудов. J. A. Iddings и соавторы (2015) изучили реактивность паренхимальных церебральных артериол и динамику гладкомышечных клеток в кортикальном слое у нормотензивных (Wistar–Kyoto) и спонтанно-гипертензивных (SHR) крыс. Было обнаружено, что вазоконстрикция при использовании тромбоспана A2 и частота осцилляции гладкомышечной клетки на увеличение концентрации кальция в растворе увеличены в артериолах гипертензивных крыс. У этих же крыс увеличен и миогенный тонус [37].

Еще одним патологическим фактором гипоперфузии мозговой ткани является реакция астроцитов. Считается, что гипоперфузия приводит к активации и дегенерации астроцитов, результатом чего является фиброз экстрацеллюлярного матрикса. Потеря упругости вследствие фиброза церебральных сосудов препятствует нормальному соотношению просвета сосудов и метаболических потребностей. Периодически возникающая гипоксия/ишемия активирует молекулярные повреждающие каскады, приводя к инфарктам и повреждениям белого вещества. Нейровоспалительные процессы, обусловленные гипоксией, активируют комплексы микроглия/макрофаги, освобождая протеазы и свободные радикалы, которые приводят к повреждениям экстрацеллюлярного матрикса и нейронов [38].

В настоящее время высказано предположение, что продолжительная стимуляция резистивных артериол норадреналином или ангиотензином II вызывает в сосудах перекисное окисление липидов, которое приводит к увеличению свободных радикалов, образующихся в период образования перекисей жирных кислот. Перекисное окисление липидов является цепной реакцией, обеспечивающей воспроизводство свободных радикалов, ко-

торые инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления. Перекисное окисление липидов и увеличение количества свободных радикалов являются важным вторичным посредником внутриклеточных путей для реализации различных функций, включая рост гладкомышечных клеток.

Важным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений при гипоперфузии мозга, являются структурные изменения нервной ткани и нарушение гематоэнцефалического барьера. В нарушении барьера, по мнению G. Fagoso и соавторов (2016), ключевая роль отводится периваскулярным макрофагам [36]. Исследуя проницаемость гематоэнцефалического барьера введением ангиотензина II, авторы обнаружили увеличение периваскулярного пространства и активацию ангиотензиновых рецепторов 1-го типа в этих клетках. Активация макрофагов приводила к усилению продукции активных форм кислорода с участием супероксидпродуцирующих ферментов. Свободные радикалы изменяют проницаемость (следовательно, и барьерную функцию) цитоплазматических мембран в связи с формированием каналов повышенной проницаемости, что приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза нервных клеток. Предполагается, что эти клетки являются потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с цереброваскулярным оксидативным стрессом.

Важным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений, является нарушение функциональной (реактивной, рабочей) гиперемии при уменьшении церебрального кровотока. У крыс с АГ функциональная гиперемия ослаблена, она ослаблена и у людей с нелеченой АГ [39, 40]. Показано, в частности, что у пожилых людей, страдающих АГ, не только базальный кровоток снижен в окситотемпоральной и префронтальной коре и гиппокампе, но и ослаблена функциональная гиперемия в областях мозга с повышенной активностью нервных клеток. Функциональная гиперемия обусловлена высвобождением вазоактивных агентов из нейронов и астроцитов. При увеличении концентрации этих факторов паренхимальные артериолы расширяются и возникает восходящая вазодилатация пиальных артерий. Эти ранние наблюдения подтверждены в последние годы с использованием более современных методик. В работе A. Sergeyina и соавторов (2017) изучались гемодинамика и метаболизм мозговой ткани при АГ [41]. Было отмечено, что гипертензия в эксперименте сопровождается снижением кровотока через основные мозговые артерии, и это уменьшение приводит к снижению энергетической активности

префронтальной коры головного мозга. В экспериментальных исследованиях J. A. Iddings и соавторов (2015) было показано, что функциональная гиперемия в областях увеличенного мозгового кровотока при увеличении нейрональной активности ослабляется при АГ [37]. Авторы измерили реактивность паренхимальных артериол и изменения гладкомышечных клеток в кортикальном мозговом слое нормотензивных и гипертензивных крыс. Было обнаружено, что вазоконстрикция в ответ на введение агониста тромбоспандина А2 и частота осцилляции гладкомышечной клетки на кальций увеличены в паренхимальных артериолах гипертензивных крыс. У этих крыс увеличен и миогенный тонус, и дилатация при активации метаболитных глутаматных рецепторов. В исследовании B. R. Chen и соавторов (2014) доказана связь между усилением локальной нейрональной активности и увеличением мозгового кровотока (нейроваскулярная связь) [22]. Основываясь на быстрой дилатации отдаленных пиальных артерий при кортикальной функциональной гиперемии, авторы выдвинули гипотезу, что сигналы эндотелия могут играть ключевую роль в вазодилатации при функциональной гиперемии мозга. Для этого *in vivo* у крыс кортикальный гемодинамический ответ регистрировался на соматосенсорный стимул до и после деструкции эндотелия. Показано, что дискретное прерывание сигнализации от эндотелия останавливает распространение вазодилатации пиальных артерий, и деструкция эндотелия пиальных артерий ослабляет гемодинамический ответ и возникновение кортикальной гиперемии. Включение эндотелиальных путей в функциональное нейроваскулярное соединение является новым объяснением возможного прерывания астроцитопосредованного контроля функциональной гиперемии.

Важным моментом, объясняющим когнитивные расстройства при гипоперфузии мозговой ткани, является характер изменения структуры нейронов при этой патологии. Имеются убедительные данные, показывающие, что изменения прежде всего затрагивают дендритное дерево. Дендриты нейронов определяют область синаптических контактов, и потеря дендритных окончаний изменяет количество и качество синаптических контактов. При изучении морфологии дендритов в префронтальной коре, заднем гиппокампе и промежуточном ядре при хроническом повышении АД в эксперименте была показана [42] редукция длины дендритов и плотность дендритных окончаний у взрослых крыс. У крыс стока SHR различного возраста (2, 4, 8 месяцев) были изучены изменения морфологии

дендритов пирамидальных нейронов префронтальной коры и гиппокампа, а также в группе нейронов в вентральной части полосатого тела. Контролем служили крысы стока WKY. Было отмечено, что у животных стока SHR уже в возрасте 4 и 8 месяцев (то есть с развившейся гипертензией) наблюдается уменьшение плотности окончаний дендритов нейронов исследуемых областей мозга [43].

Когнитивные нарушения и антигипертензивная терапия

Совершенно естественной является постановка вопроса о тактике врача по отношению к пациентам с АГ и когнитивными нарушениями: «Насколько нужно снижать артериальное давление?». При этом необходимость антигипертензивной терапии разделяется далеко не всеми исследователями. Еще в 1931 году Paul Dudley White писал [44]: «Лечение гипертензии само по себе является трудной и почти безнадежной задачей при настоящем уровне знаний. Фактически все, что мы знаем, — это то, что гипертензия может быть важным компенсаторным механизмом, в который не надо вмешиваться, даже когда мы уверены, что мы можем контролировать ее».

В 1901 году H. Cushing в опытах на собаках показал, что сокращение церебрального кровотока вызывает повышение АД. В 1959 году Dickinson и Thomason поддержали идею о потенциальной роли гипоперфузии головного мозга при АГ человека [45]. Перфузия тканей головного мозга легла в основу мозаичной теории гипертензии Dr. Irvine Page [46]. E. A. Warnert и соавторы (2016) изучили связь между характеристиками мозгового кровотока и уровнем системного АД [47]. Исследование показало, что у пациентов с АГ были обнаружены гипоплазия вертебральных артерий, неполный виллизиев круг, увеличение сопротивления кровотоку в районе мозговой циркуляции, уменьшение мозгового кровотока. Нелеченные больные АГ имели такой же мозговой кровоток, как и люди с нормальным АД. У лиц с леченой АГ (и, соответственно, «нормальными» величинами АД) выявлены меньшие величины мозгового кровотока. Таким образом, как заключили авторы, нормализация АД у пациентов с АГ может ухудшать мозговую перфузию. В то же время [48] наиболее благоприятным является «оптимальное» АД, которое достигается применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторов. Значительное снижение АД может усугубить перфузию мозга. Используя позитронно-эмиссионную томографию, K. Kitagawa (2010) продемонстрировал связь между церебральным кровотоком и когнитивными

нарушениями в течение 3 лет наблюдения больных АГ [49]. Наблюдения показали, что предотвращение падения кровотока при антигипертензивной терапии эффективно для предотвращения когнитивных нарушений у больных с патологией мелких сосудов мозга. По данным J. C. Foster-Dingley и соавторов (2015), снижение АД у пожилых пациентов не сопровождается уменьшением мозгового кровотока [50], а D. Truumbake и соавторы (2013) считают, что антигипертензивная терапия у пожилых пациентов его даже увеличивает [51]. Интересна гипотеза E. C. Hart (2016) о том, что мозговая гипоперфузия, обусловленная повышением сопротивления кровотоку в мозговых сосудах, гипоплазией вертебральных артерий и несостоятельностью заднего виллизиева круга (часть круга, основанного базиллярными артериями), является причиной повышения симпатической нервной активности и патогенетическим механизмом возникающей АГ [45]. По мнению автора, повышение симпатической активности и АД связано с необходимостью поддержать адекватный мозговой кровоток.

К настоящему времени проведена оценка действия различных групп антигипертензивных препаратов на когнитивные функции [52]. J. D. Edwards и соавторы (2017) показали нейропротективный эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II [53]. Терапия препаратами этой группы, по сравнению с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, вызывала у пожилых пациентов увеличение объема гиппокампа и паренхимальной фракции, уменьшала поражение белого вещества головного мозга, а также улучшала показатели нейрофизиологических тестов. Уменьшение риска развития деменции также установлено при приеме блокаторов кальциевых каналов [54]. В исследованиях R. Gelber и соавторов (2013) разных групп антигипертензивных препаратов терапия бета-блокаторами была ассоциирована со снижением риска развития когнитивных нарушений [55]. В экспериментах на животных было установлено, что блокаторы кальциевых каналов, улучшая ангиогенез и региональный церебральный кровоток, способствуют восстановлению памяти и двигательной функции после ишемического инсульта; блокаторы рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента улучшали показатели тестов на обучение и память; неселективные блокаторы бета-адренорецепторов уменьшали уровень амилоидов в головном мозге, но не оказывали существенного влияния на когнитивные функции; в противоположность им, селективные блокаторы бета-2-адренорецепторов вызывали значительное ухудшение памяти [56]. В опытах на мышах была

выявлена способность агонистов имидазолиновых и альфа-2-адренергических рецепторов (клонидина и моксонидина) уменьшать деменцию, вызванную ишемией головного мозга [57].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что анализ современных литературных данных позволяет утверждать, что основной причиной когнитивных нарушений при АГ является снижение мозгового кровотока, обусловленное изменением структуры мозговых артерий, уменьшением количества функционирующих капилляров, и глюкозный гипометаболизм [58]. Эти факторы запускают нейровоспаление и оксидативный стресс с нарушением эндотелиальной функции и обмена оксида азота, нарушение митохондриальной АТФ, гиперпродукцию эндотелина, накопление амилоида β , церебральную амилоидную ангиопатию, нарушение гематоэнцефалического барьера. Провоспалительные цитокины, эндотелин 1 и оксидативный стресс приводят к увеличению содержания нейронального кальция, нейродегенерации, когнитивным нарушениям.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998;55(9):1217–25.
2. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844–866.
3. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970;11(3):205–242.
4. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987;44(1):21–23.
5. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriet H, Erkinjuntti T et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(5–6):315–22.
6. Varghese V, Chandra SR, Christopher, Rajeswaran J, Prasad C, Subasree R et al. Factors determining cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(1):56–61.
7. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, Gladman JT, Koenig JJ, Moy CS et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): a Framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):281–288.
8. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40–51.
9. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol.* 2015;272:97–108. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.006
10. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3–4):255–262.

11. Flores G, Flores-Gómez GD, de Jesús Gomez-Villalobos M. Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*. 2016;70(5):198–205.
12. Постнов Ю. В. Мембранная теория первичной артериальной гипертензии (разработка концепции природы гипертензии). *Кардиология*. 1985;25(10):63–71. [Postnov YuV. The membrane theory of primary arterial hypertension development of the concept of the nature of hypertension. *Kardiologiya*. 1985;25(10):63–71. In Russian].
13. Baron-Menguy C, Domenga-Denier V, Ghezali L, Faraci FM, Joutel A. Increased Notch3 activity mediates pathological changes in structure of cerebral arteries. *Hypertension*. 2017;69(1):60–70.
14. Житкова Ю. В., Гаспарян А. А., Хасанова Д. Р., Хасанов Н. Р., Ослопов В. Н. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):14–20. [Zhitkova YV, Gasparyan AA, Khasanova DR, Khasanov NR, Oslopov VN. Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: a prospective study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):14–20. In Russian].
15. Meissner A, Minnerup J, Soria G, Planas AM. Structural and functional brain alterations in a murine model of angiotensin II-induced hypertension. *J Neurochem*. 2017;140(3):509–521.
16. Rohn TT. Is apolipoprotein E4 an important risk factor for vascular dementia? *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):3504–3511.
17. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):1598–1614.
18. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866.
19. Москаленко Ю. Е. Кровообращение головного мозга. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Л.: Наука, 1984; Гл. 11: 352–381. [Moskalenko YE. Brain circulation. Physiology of circulation. Physiology of the circulatory system. L.: Nauka, 1984; Part 11: 352–381. In Russian].
20. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347–360.
21. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Naudet C et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010;468(7323):557–561.
22. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EM. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000787.
23. Sokolova IA, Manukhina EB, Blinkov SM, Koshelev VB, Pinelis VG, Rodionov IM. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension. *Microvasc Res*. 1985;30(1):1–9.
24. Suzuki K, Masawa N, Sakata N, Takatama M. Pathologic evidence of microvascular rarefaction in the brain of renal hypertensive rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(1):8–16.
25. Paiardi S, Rodella LF, De Ciuceis C, Porteri E, Boari GE, Rezzani R et al. Immunohistochemical evaluation of microvascular rarefaction in hypertensive humans and in spontaneously hypertensive rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42(4):259–268.
26. Sokolova IB, Sergeev IV, Dvoretzki DP. Influence of high blood pressure on microcirculation in cerebral cortex of young rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):298–299.
27. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 463 с. [Folkov B, Nil E. Circulation. M.: Meditsina, 1976. 463 p. In Russian].
28. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab*. 2008;7(6):476–484.
29. Arribas SM, Costa R, Salomone S, Morel N, Godfraind T, McGrath JC. Functional reduction and associated cellular rearrangement in SHRSP rat basilar arteries are affected by salt load and calcium antagonist treatment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(5):517–527.
30. Korner PI. Cardiovascular hypertrophy and hypertension: causes and consequences. *Blood Press Suppl*. 1995;2:6–16.
31. Гераскина Л. А., Фоныкина А. В., Магомедова А. Р. Артериальная ригидность и цереброваскулярные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):4–8. [Geraskina LA, Fonyakin AV, Magomedova AR. Arterial rigidity and cerebrovascular disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):4–8. In Russian].
32. Breithaupt-Grogler K, Belz GG. Epidemiology of arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)*. 1999;47(6):604–613.
33. Lindsay G, Ragonnet C, Chimenti S, Villeneuve N, Vayssettes-Courchay C. Age and hypertension strongly induce aortic stiffening in rats at basal and matched blood pressure levels. *Physiol Rep*. 2016;4(10):e12805.
34. Harper SL, Bohlen HG. Microvascular adaptation in the cerebral cortex of adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1984;6(3):408–419.
35. Li Y, Shen Q, Huang S, Li W, Muir ER, Long JA et al. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage*. 2015;111:329–337. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.053
36. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4674–4689.
37. Iddings JA, Kim KJ, Zhou Y, Higashimori H, Filosa JA. Enhanced parenchymal arteriole tone and astrocyte signaling protect neurovascular coupling mediated parenchymal arteriole vasodilation in the spontaneously hypertensive rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(7):1127–1136.
38. Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(6):425–437.
39. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol*. 2006;100(1):328–335.
40. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, Price JC, Greer P, Sutton-Tyrrell K et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64(8):1358–1365.
41. Seryapina AA, Shevelev OB, Moshkin MP, Markel AL, Akulov AE et al. Stress-sensitive arterial hypertension, hemodynamic changes and brain metabolites in hypertensive ISIAH rats: MRI investigation. *Exp Physiol*. 2017;102(5):523–532.
42. Flores G, Flores-Gómez GD, de Jesús Gomez-Villalobos M. Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*. 2016;70(5):198–205.
43. Sánchez F, Gómez-Villalobos Mde J, Juárez I, Quevedo L, Flores G. Dendritic morphology of neurons in medial prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in adult SH rats. *Synapse*. 2011;65(3):198–206.
44. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591–603.
45. Hart EC. Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol*. 2016;101(12):1451–1462.
46. Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1):68–74.

47. Warnert EA, Rodrigues JC, Burchell AE, Neumann S, Ratcliffe LE, Manghat NE et al. Is high blood pressure self-protection for the brain? *Circ Res.* 2016;119(12):140–151.

48. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4674–4689.

49. Kitagawa K. Cerebral blood flow measurement by PET in hypertensive subjects as a marker of cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):855–859.

50. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension.* 2015;66(5):954–960.

51. Tryambake D, He J, Firbank MJ, O'Brien JT, Blamire AM, Ford GA. Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension. *Hypertension.* 2013;61(6):1309–1315.

52. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part I. Review of human studies and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):67.

53. Edwards JD, Ramirez J, Callahan BL, Tobe SW, Oh P, Berezuk C et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Antihypertensive treatment is associated with MRI-Derived markers of neurodegeneration and impaired cognition: a propensity-weighted cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):1113–1122.

54. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens.* 2017;35(10):2095–2101.

55. Gelber R, Webster Ross G, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White L. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study Neurology. 2013;81(10):888–895.

56. Peters R, Schuchman M, Peters J, Carlson MC, Yasar S. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part II. Review of Physiology and Animal Studies. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):66.

57. Gupta S, Sharma B. Pharmacological modulation of I(1)-imidazoline and α 2-adrenoceptors in sub acute brain ischemia induced vascular dementia. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:80–90. doi:10.1016/j.ejphar.2013.12.003

58. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2017;95(4):943–972.

Информация об авторах

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre;

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Cents, Senior Researcher, Laboratory of Byophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Byophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности

М. Л. Чухловина, С. Е. Медведев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Медведев Станислав Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Stmedvedev3237@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
09.03.18 и принята к печати 14.05.18.*

Резюме

В настоящее время особое внимание уделяется изучению факторов риска, совершенствованию диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) вносит основной вклад в структуру данной патологии. Доказано, что АГ может выступать в роли фактора риска для цереброваскулярных заболеваний. Особое значение АГ имеет во время беременности и в послеродовом периоде, так как во всем мире АГ во время беременности остается ведущей причиной материнской и детской заболеваемости и смертности. В доступной научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные поражениям нервной системы, ассоциированным с АГ, у беременных. В связи с этим целью нашего обзора стал анализ роли АГ в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности. Показано, что при АГ у беременных инсульты возникают в 5,2 раза чаще, чем у беременных с нормальными показателями артериального давления. Риск инсульта увеличивается с третьего триместра беременности до шести недель послеродового периода. У беременных с АГ происходят изменения в системе гемостаза, что приводит к образованию артериальных и венозных тромбозов головного мозга. Наличие преэклампсии (ПЭ) увеличивает риск инсульта в 7–9 раз. Одним из ведущих звеньев патогенеза ПЭ считается эндотелиальная дисфункция. Изучение биологически активных веществ при беременности, осложненной ПЭ, выявило повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов. Таким образом, для предупреждения развития цереброваскулярных заболеваний у беременных с АГ требуется выявление предгипертензии у женщин детородного возраста, совершенствование методов лечения АГ, усиление нейропротективных процессов, для чего необходим междисциплинарный подход к диагностическому и лечебному процессу с участием акушера-гинеколога, терапевта, кардиолога и невролога.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия, инсульт

Для цитирования: Чухловина М. Л., Медведев С. Е. Роль артериальной гипертензии в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):508–514. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-508-514

The role of arterial hypertension in the development of cerebrovascular diseases in pregnancy

M. L. Chukhlovina, S. E. Medvedev
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Stanislav E. Medvedev,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: Stmedvedev3237@yandex.ru

*Received 9 March 2018;
accepted 14 May 2018.*

Abstract

Nowadays, the risk factors, improvement of diagnosis and treatment of cardiovascular diseases are of particular interest. Arterial hypertension (HTN) is known to contribute to cardiovascular disease and to be a risk factor for cerebrovascular diseases. HTN during pregnancy and in the postpartum period draws particular attention. Throughout the world, hypertension during pregnancy remains the leading cause of maternal and child morbidity and mortality. To our knowledge, only a few works studied neurological disorders associated with HTN in pregnant women. In this connection, the purpose of our review was to analyze the role of HTN in the development of cerebrovascular diseases in pregnancy. Pregnant women with HTN show 5,2-fold higher frequency of strokes than normotensive women. The risk of stroke increases from the third trimester of pregnancy to six weeks of the postpartum period. The pregnant women with HTN develop changes in the coagulation system leading to the formation of arterial and venous thromboses in the cerebrovascular circulation. The presence of preeclampsia (PE) is associated with the 7–9-fold increase in the risk of stroke. Endothelial dysfunction is one of the leading links in the pathogenesis of PE. The PE is associated with an increase in anti-angiogenic factors and a decrease in angiogenic factors. Thus, the measures preventing the development of cerebrovascular diseases in pregnant women with HTN, include identification of prehypertension in women of childbearing age, the improvement of HTB management strategies, and an interdisciplinary approach to the diagnostic and treatment process involving the obstetrician, the therapist, the cardiologist and the neurologist.

Key words: hypertension, pregnancy, preeclampsia, stroke

For citation: Chukhlovina ML, Medvedev SE. The role of arterial hypertension in the development of cerebrovascular diseases in pregnancy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):508–514. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-508-514

В настоящее время особое внимание уделяется изучению факторов риска, совершенствованию диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся широкой распространенностью, высокой инвалидизацией и смертностью.

Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) вносит основной вклад (около 42%) в структуру данной патологии. В нашей стране в 2015 году прошли диспансеризацию 21,7 млн человек. Частота АГ составила 33,6%, в том числе у 16,5%

установлен диагноз заболевания, у 3,6% диагноз установлен как предварительный, у 13,5% повышение артериального давления (АД) было оценено как фактор риска [1]. Доказано, что АГ может выступать в роли фактора риска для заболеваний нервной системы, таких как транзиторные ишемические атаки, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), когнитивная дисфункция вплоть до развития деменции [2]. Особое значение АГ имеет во время беременности и в послеродовом

периоде. Во всем мире АГ во время беременности остается ведущей причиной материнской и детской заболеваемости и смертности [3]. Известно, что диагностика и классификация АГ при беременности отличаются своими особенностями. Так, критерием АГ у беременных является повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., определенных двумя измерениями с интервалом 4 часа [4]. Выделяют АГ, существовавшую до беременности, и АГ, развившуюся во время беременности. К первой группе относится хроническая АГ, во вторую группу включены гестационная АГ, развившаяся после 20-й недели беременности и исчезающая в срок до 12 недель после родов, преэклампсия (ПЭ). В доступной научной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные поражениям нервной системы, ассоциированным с АГ, у беременных. В этой связи целью нашего обзора стал анализ роли АГ в развитии цереброваскулярных заболеваний при беременности.

Определяющая роль АГ в развитии ОНМК убедительно показана в конкретной работе [5]. В исследовании, включившем 81 983 216 госпитализаций при беременности в интервале с 1994 по 2011 годы, на инсульты пришлось 31 673 (3,8 на 10 тысяч случаев), из них у 9 890 была диагностирована АГ. За этот период времени был отмечен прирост инсультов на фоне АГ во время беременности с 0,8 до 1,6 на 10 тысяч. Инсульт с АГ чаще встречался у женщин в возрасте от 25 до 35 лет (4 617 случаев — 46,7%). Показано, что при АГ у беременных ОНМК возникают в 5,2 раза чаще, чем у беременных с нормальными показателями АД. Наличие ПЭ и эклампсии повышает риск инсульта в 7–9 раз [6]. Частота инсульта во время беременности варьирует от 4,2 до 210 на 100 тыс. беременностей [7]. Такие различия в эпидемиологических показателях, по-видимому, объясняются сложностями проведения дифференциальной диагностики во время беременности. Следует согласиться с мнением о том, что на фоне беременности могут быть затруднены полноценное обследование пациентки с подозрением на ОНМК и трактовка полученных результатов [8].

По данным французских исследователей, ОНМК встречалось с частотой 10 на 100 тыс. беременностей [9]. При этом преобладали геморрагические инсульты — 74%; на ишемические приходилось 24%; в 2% случаях наблюдались сочетания геморрагического и ишемического инсультов. Всего с 2010 по 2012 годы зарегистрировано 22 случая материнской смертности, связанной с ОНМК. Авторы полагают, что беременность, по-видимому,

увеличивает риск разрыва аномалий церебральных сосудов: аневризм, артериовенозных мальформаций и кавернозных ангиом, особенно при наличии АГ. Считают, что развитие внезапной, необычной, интенсивной головной боли у беременной требует проведения нейровизуализации, включая магнитно-резонансную томографию головного мозга, магнитно-резонансную ангиографию, компьютерную томографию в сосудистом режиме с контрастом для исключения аномалий сосудов мозга. По данным японских исследователей, изучавших случаи инсультов при беременности, выявлено, что геморрагический инсульт был ассоциирован с гестационной АГ в 11,7% [10]. Согласно статистике, риск инсульта увеличивается с третьего триместра беременности до 6 недель послеродового периода [11]. Имеются данные, что частота ОНМК, ассоциированных с беременностью, может составлять 30 на 100 тыс. беременностей, при этом рассматриваются не только ишемический и геморрагический инсульты, но и венозный инфаркт головного мозга, обусловленный тромбозом церебральных синусов или вен [12]. При наличии АГ еще одним цереброваскулярным заболеванием у беременных и в послеродовом периоде может являться синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior reversible encephalopathy syndrome — PRES), проявляющийся расстройствами зрения, головной болью, судорожными приступами, нарушением сознания, рвотой. Развивается PRES на фоне высокого АД, которое приводит к развитию вазогенного отека преимущественно теменно-затылочной области головного мозга. Диагностика основывается на характерных клинических данных и результатах нейровизуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга) для подтверждения вазогенного отека головного мозга и исключения других причин неврологического дефицита. При своевременной адекватной терапии патологический процесс имеет обратное развитие, но при отсутствии таковой приводит к необратимому повреждению головного мозга [13, 14].

Известно, что у беременных с АГ происходят нарушения в системе гемостаза, которые, вызывая тромбоз артериальных или венозных сосудов головного мозга, способствуют развитию цереброваскулярных заболеваний. Показано, что при беременности с хронической АГ и ПЭ снижено количество тромбоцитов, изменена их структура и функциональная активность, укорочены активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и протромбиновый индекс, повышен уровень фибриногена [15]. В то же время беременность сопровождается тромбофилическими состоя-

ниями, которые могут привести к срыву адаптации и стать причиной повышения АД. С увеличением уровня АД нарастает свертывающий потенциал крови, развивается ДВС-синдром, который повышает риск тромботических осложнений и кровотечений [16]. В этой связи во время беременности таким женщинам необходимо проводить контроль гемостаза, включающий не только развернутую коагулограмму, но и определение полиморфизмов генов, кодирующих факторы свертывания крови [17].

ПЭ и эклампсия осложняют от 3 до 8% беременностей и являются наиболее грозными осложнениями беременности, приводящими к развитию инсультов, ассоциированных с беременностью [18]. В исследовании, в которое была включена 91 женщина с ОНМК во время беременности, родов и послеродового периода, частота ОНМК на фоне ПЭ составила 18,7% (17 женщин). Чаще ОНМК развивалось в III триместре беременности, в родах и послеродовом периоде (64,7%) и у первородящих (70,6%). У 8 из 17 женщин с ПЭ была выявлена цереброваскулярная патология: артериовенозные мальформации, артериальные аневризмы, спазм брахиоцефальных артерий, патологическая извитость артерий, гипертоническая микроангиопатия [19]. Авторы сделали вывод, что ПЭ и эклампсия увеличивают риск развития ОНМК, который значительно повышается при наличии патологии церебральных сосудов.

Факторами риска развития ПЭ являются анемия, заболевания почек и мочевыводящих путей, варикозная болезнь, наследственная предрасположенность, хроническая АГ, ожирение, крайний акушерский возраст (младше 20 лет и старше 35 лет), большой промежуток между родами [20]. При анализе патогенеза АГ у беременных особое значение имеет оценка функции почек. Это связано с тем, что причинами АГ при беременности часто являются: заболевания почек и мочевыводящих путей: хронический пиелонефрит; гломерулонефрит; поликистоз почек [21]. Выявление поражений почек при АГ требует применения новых маркеров. Считают, что исследование таких биомаркеров, как липокалин, ассоциированный с желатиназой, молекула почечного повреждения, цистатин С и печеночная форма белка, связывающая жирные кислоты, может быть полезно в ранней диагностике как острого, так и хронического поражения почек, в том числе при гипертензивной нефропатии [22].

Изучение предикторов развития ПЭ у беременных с АГ показало следующее. В исследование были включены 223 беременные женщины [23]. Среди них были выделены 63 (28,3%) беременные с гипертензивным синдромом. У 31 (49,2%)

беременной была выявлена хроническая АГ, у 32 (50,8%) — гестационная АГ. В исследование не включались женщины с вторичной и неклассифицируемой АГ. В зависимости от развития ПЭ беременные с гипертензивным синдромом ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 50 беременных пациенток с гипертензивным синдромом без признаков ПЭ, вторую группу — 13 женщин с гипертензивным синдромом, у которых были зарегистрированы в ходе беременности признаки ПЭ. Динамика показателей офисного АД на протяжении всей беременности между группами не отличалась. При проведении суточного мониторинга АД в 30 недель беременности на фоне гипертензивного синдрома более выраженный максимальный подъем АД в утренние часы, среднесуточное пульсовое АД, индекс времени систолического АД в утреннее время, вариабельность АД в ночное время, высокая частота развития АГ категории “non-dipper” по диастолическому АД коррелировали с риском развития ПЭ. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) в третьем триместре у беременных в сочетании с АГ были ассоциированы с увеличением частоты ПЭ. В первом и третьем триместрах беременности на фоне АГ уровень цистатина С был выше ($p = 0,01$; $p = 0,005$), а концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП) ММП-2 ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и ММП-9 ($p < 0,001$; $p = 0,002$) в крови была ниже у женщин с ПЭ. Авторы полагают, что увеличение концентрации цистатина С и снижение уровня ММП-2 и ММП-9 в ранние сроки беременности у женщин с АГ могут быть рассмотрены как ранние предикторы риска развития ПЭ.

В настоящее время одним из ведущих звеньев патогенеза ПЭ считается эндотелиальная дисфункция. Доказано, что функциональная активность эндотелиальных клеток сосудов головного мозга тесно связана с состоянием гемодинамики, показателями АД. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность изменений образования отдельных эндотелиальных факторов обусловлены гетерогенностью эндотелия и зависят от структуры, биохимической организации и функции органа. Понимание различий в морфологии и функциях разных субпопуляций эндотелиальных клеток имеет большое значение для лечения эндотелиальных дисфункций, протезирования сосудов, реваскуляризации и регенерации ишемизированных органов [24]. Дисфункция эндотелия характеризуется изменениями микроциркуляции и повышением адгезивности сосудистой стенки, что приводит к генерализованному сосудистому спазму и цирку-

ляторной гипоксии тканей. Особенностью АГ при ПЭ является участие воспалительного компонента в развитии эндотелиальной дисфункции и высокий уровень гомоцистеина, в отличие от беременных с хронической АГ [25]. Эти данные свидетельствуют о необходимости изучения биологически активных веществ на ранних сроках беременности для выявления предикторов развития ПЭ. Такое исследование было проведено и включило определение концентрации сосудистого (VEGF) и плацентарного (PlGF) факторов роста, растворимого рецептора-1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF-R1) при беременности, осложненной ПЭ [26]. Авторы обследовали 105 беременных женщин при сроке гестации 32–34 недели. В основную группу вошли 17 (16,2%) женщин, беременность которых осложнилась ПЭ умеренной степени тяжести. Контрольную группу составили 88 (83,8%) беременных женщин с неосложненным течением беременности. Концентрация PlGF в контрольной группе составила $942,4 \pm 241,3$ пг/мл, концентрация в основной группе — $134,9 \pm 73,18$ пг/мл ($p < 0,01$). Уровень VEGF у беременных контрольной группы был выше, по сравнению с уровнем сосудистого фактора роста в основной группе: $5,3 \pm 1,3$ и $2,1 \pm 0,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Концентрация sVEGF-1 у беременных контрольной группы составила $2068,3 \pm 323,5$ пг/мл, в основной группе — $9314,3 \pm 1381,0$ пг/мл ($p < 0,001$). Показано, что для физиологической беременности характерно преобладание ангиогенных факторов над антиангиогенными. При беременности, осложненной ПЭ, отмечены повышение антиангиогенных факторов и снижение ангиогенных факторов.

Таким образом, патогенетическая роль АГ при беременности в развитии цереброваскулярных заболеваний не вызывает сомнений. Какие же у нас есть пути для уменьшения риска развития ОНМК у беременных с АГ? С одной стороны, нужны профилактика и своевременное лечение лиц АГ, с другой — усиление нейропротективных процессов. Прежде всего, необходимо совершенствование терапии лиц с АГ. Опыт ведения Регистра больных АГ, включающего проведение экспертной оценки медицинской помощи больным АГ на основе выделения клинических индикаторов на всех этапах лечебно-диагностического процесса в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению АГ, дал хорошие результаты. Применение компьютерной программы с автоматизированной информационно-аналитической системой «Регистр АГ» показало положительную динамику за счет оптимизации контроля качества медицинской помощи, оказанной 1 539 пациентам

с факторами риска и АГ на основе инновационных технологий при динамическом амбулаторном мониторинге [27].

Одним из важнейших направлений для снижения частоты АГ среди беременных следует считать выявление предгипертензии у женщин детородного возраста. Об актуальности данной проблемы свидетельствуют результаты изучения распространенности предгипертензии и ее связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ данных обследования 20 607 жителей в возрасте 25–65 лет 12 регионов России, из них 7 806 мужчин (37,9%) и 12 801 женщин (62,1%), выявил, что оптимальное АД зарегистрировано у 3 848 (23,4%) человек, нормальное АД — у 3 551 (20,1%), высокое нормальное АД — у 2 861 (14,9%), предгипертензия — у 6 412 (35,0%), АГ — у 10 347, что составило 41,6% [28]. При этом оптимальное АД соответствовало уровню АД $< 120/80$ мм рт. ст., нормальное АД — $120–129/80–84$ мм рт. ст., высокое нормальное АД — $130–139/85–89$ мм рт. ст., предгипертензия диагностирована при АД $120–139/80–89$ мм рт. ст., а АГ — при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или приеме антигипертензивной терапии. Вероятность развития предгипертензии с поправкой на пол, возраст и ожирение была ассоциирована с повышением уровня общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л (1,27 [1,15; 1,39]), липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (1,25 [1,14; 1,37]), триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л (1,39 [1,23; 1,58]), глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л (1,46 [1,28; 1,67], $p < 0,05$). Показаны высокая распространенность предгипертензии, ассоциация метаболических сдвигов с трансформацией оптимального АД в предгипертензию, что требует ее ранней диагностики, коррекции метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Каковы возможности нейропротекции на современном этапе? Мы знаем, что большинство лекарственных препаратов с нейропротективным действием не разрешены для использования у беременных и кормящих матерей. Однако новые экспериментальные данные свидетельствуют о возможности инновационных подходов к нейропротекции во время беременности. При моделировании ишемического инсульта путем окклюзии средней мозговой артерии показан нейропротективный эффект женского репродуктивного гормона прогестерона и его метаболитов [29]. Инактивация рецепторов прогестерона в центральной нервной системе вела к снижению устойчивости головного мозга к окклюзии средней мозговой артерии, о чем свидетельствовали увеличение объема церебрального инфаркта и нарастание неврологического дефицита. Предположительно терапевтически можно влиять

на прогестероновый статус для достижения нейропротекции при ишемическом инсульте.

Таким образом, для предупреждения развития цереброваскулярных заболеваний у беременных с АГ необходим междисциплинарный подход с активным участием в лечебном процессе акушера-гинеколога, терапевта, кардиолога и невролога.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Калинина А. М., Бойцов С. А., Кушунина Д. В., Горный Б. Э., Дроздова Л. Ю., Егоров В. А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):6–16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16 [Kalinina AM, Boytsov SA, Kushunina DV, Gornyy BE, Drozdova LY, Egorov VA. Hypertension in the routine healthcare: focus on the results of health check-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):6–16. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-1-6-16. In Russian].
2. Коростовцева Л. С., Звартау Н. Э., Баранцевич Е. Р., Конради А. О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сопутствующих заболеваниях нервной системы (часть 5). Артериальная гипертензия. 2015;21(2):116–120. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-2-116-120. [Korostovtseva LS, Zvartau NE, Barantsevich ER, Konradi AO. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid neurology diseases (part 5). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):116–120. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-2-116-120. In Russian].
3. Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Большакова О. О. Фармакотерапия артериальной гипертензии при беременности. Новая аптека. 2008;3:52–53. [Shlyakhto EV, Baranova EI, Bolshakova OO. Novaia Apteka = New Pharmacy. 2008;3:52–53. In Russian].
4. Киселева Н. И., Арестова И. М., Жукова Н. П., Колбасова Е. А. Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация. Охрана материнства и детства. 2016;1(27):62–68. [Kiseleva NI, Arestova IM, Zhukova NP, Kolbasova EA. Arterial hypertension of pregnant women: classification, clinic, diagnostics, obstetric tactics, treatment, prevention and rehabilitation. Okhrana Materinstva i Detstva = Protection of Motherhood and Childhood. 2016;1(27):62–68. In Russian].
5. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Bryant AS, Kuklina EV. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. Obstet Gynecol. 2015;125(1):124–131. doi:10.1097/AOG.0000000000000590
6. Ketepe-Arachi T, Sharma S. Preventing stroke and assessing risk in women. Practitioner. 2017;261(1802):13–17.
7. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol. 2005;106(3):509–16.
8. Елисеев Е. В., Дорошенко Д. А., Аверков О. В., Конышева О. В., Камчатнов П. Р., Зубарев А. Р. Сложности диагностики мозгового инсульта у беременных. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова (Инсульт). 2017;117(3):20–25. doi:10.17116/jnevro20171173220-25 [Eliseev EV, Doroshenko DA, Averkov OV, Konysheva OV, Kamchatnov PR, Zubarev AR. Difficulties in the diagnosis of stroke in pregnant women. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S. S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after Korsakov (Stroke). 2017;117(3):20–25. doi:10.17116/jnevro20171173220-25. In Russian].
9. Cohen H, Rossignol M. Maternal death by stroke. Results from the French enquiry into maternal deaths, 2010–2012. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2017;45(12S): S65–S70. doi:10.1016/j.gofs.2017.10.017
10. Yoshida K, Takahashi JC, Takenobu Y, Suzuki N, Ogawa A, Miyamoto S. Strokes associated with pregnancy and puerperium a nationwide study by the Japan Stroke Society. Stroke. 2017;48(2):276–282. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014406
11. van Alebeek ME, de Heus R, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Pregnancy and ischemic stroke: a practical guide to management. Curr Opin Neurol. 2018;31(1):44–51. doi:10.1097/WCO.0000000000000522
12. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, Ladhani NNN, Leffert L, Bushnell C et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke. 2017;12(7):687–697. doi:10.1177/1747493017723271
13. Куанова Л. Б., Васковская О. В. Критические состояния у беременных: синдром задней обратимой энцефалопатии. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2014;14(5):71–74. [Kuanova LB, Vaskovskaya OV. Critical care in pregnancy: posterior reversible encephalopathy syndrome. Annals Kyrgyz Russian Slavic University. 2014;14(5):71–74. In Russian].
14. Лихачев С. А., Астапенко А. В., Осос Е. Л. Неврологические проявления гестоза. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013;6(6):54–63. [Lihachev CA, Astapenko AV, Osos EL. Neurologic manifestations of gestosis. International Reviews: Clinical Practice and Health. 2013;6(6):54–63. In Russian].
15. Тусупкалиев А. Б., Рыжкова С. Н., Жумагулова С. С., Гайдай А. Н. Маркеры дисфункции гемостаза у беременных с артериальной гипертензией. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2015;46(2):131–134. [Tusupkaliev AB, Ryzhkova SN, Zhumagulova SS, Gajdaj AN. Markers of hemostasis dysfunction in pregnant women with arterial hypertension. Medical Journal of Western Kazakhstan. 2015;46(2):131–134. In Russian].
16. Тюрина Н. А., Абрамова С. В., Дергунова Ю. А., Нарваткина М. А. Состояние системы гемостаза у беременных женщин с гестационной артериальной гипертензией до и после родоразрешения. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(7):66–68. [Tyurina NA, Abramova SV, Dergunova YuA, Narvatkina MA. Hemostasis in pregnant women with gestational hypertension before and after delivery. Health and Education in XXI Century. 2017;19(7):66–68. In Russian].
17. Hvas AM, Favaloro EJ. Gender related issues in thrombosis and hemostasis. Expert Rev Hematol. 2017;10(11):941–949. doi:10.1080/17474086.2017.1371010
18. Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia. Stroke. 2017;48(7):1752–1759. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017374
19. Адамян Л. В., Шифман Е. М., Арустамян Р. Р., Ляшко Е. С., Конышева О. В. Преэклампсия, эклампсия и острое нарушение мозгового кровообращения. Проблемы репродукции. 2016;22(5):145–150. doi:10.17116/repro2016225145-150 [Adamyan LV, Shifman EM, Arustamyan RR, Lyashko ES, Konysheva OV. Preeclampsia and stroke. Reproductive Problems. 2016;22(5):145–150. doi:10.17116/repro2016225145-150. In Russian].
20. Султонова Н. А., Наврузов Э. Р. Факторы риска развития преэклампсии у беременных и пути ее снижения. Наука молодых. 2015:67–74. [Sultonova NM, Navruzov ER. The risk

factors for pre-eclampsia in pregnant women and the ways of its reduction. *Eruditio Juvenium*. 2015;67–74. In Russian].

21. Киселева Н. И., Арестова И. М., Жукова Н. П., Колбасова Е. А. Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация (Часть II). Охрана материнства и детства. 2016;2(28):28–34. [Kiseleva NI, Arestova IM, Zhukova NP, Kolbasova EA. Arterial hypertension of pregnant women: classification, clinic, diagnostics, obstetric tactics, treatment, prevention and rehabilitation (Part II). *Ohrana Materinstva i Detstva* = Protection of Motherhood and Childhood. 2016;2(28):28–34. In Russian].

22. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550 [Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. In Russian].

23. Аксенова А. С., Козиолова Н. А., Падруль М. М. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертензивным синдромом. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):349–363. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363 [Aksenova AS, Koziovala NA, Padrul MM. Predictors of pre-eclampsia in pregnant women with hypertensive syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2016;22(4):349–363. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363. In Russian].

24. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (The review). *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2017;23(2):88–102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102. In Russian].

25. Панова И. А., Рокотьянская Е. А., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г., Сытова Л. А. Особенности нарушений регуляции функции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Здоровье и образование в XXI веке. 2016;18(2):189–191. [Panova IA, Rokotyanskaya EA, Kuzmenko GN, Popova IG, Sytova LA. Features of infringements of the regulation of endothelial function in pregnant women with hypertensive disorders of various genesis. *Health and Education in XXI Century*. 2016;18(2):189–191. In Russian].

26. Яковлева Н. Ю., Хазова Е. Л., Васильева Е. Ю., Зазерская И. Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при эклампсии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):488–494. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494. [Yakovleva NY, Khazova EI, Vasil'eva EY, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2016;22(5):488–494. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494. In Russian].

27. Паскарь Н. А., Недошивин А. О. Экспертная оценка качества оказания амбулаторной медицинской помощи больным артериальной гипертензией в крупном городе. Артериальная гипертензия. 2016;22(1):103–112. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-103-112 [Paskar NA, Nedoshivin AO. Expert assessment of outpatient health care quality in hypertensive patients in a big city. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2016;22(1):103–112. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-1-103-112. In Russian].

28. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 [Erina AM,

Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].

Zhu X, Fréchou M, Liere P, Zhang S, Pianos A, Fernandez N et al. A role of endogenous progesterone in stroke cerebroprotection revealed by the neural-specific deletion of its intracellular receptors. *J Neurosci*. 2017;37(45):10998–11020. doi:10.1523/JNEUROSCI.3874-16.2017

Информация об авторах

Чухловина Мария Лазаревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Медведев Станислав Евгеньевич — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Mariya L. Chukhlovina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Stanislav E. Medvedev, MD, PhD Student, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.83:616.61

Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика

К. Е. Иванов, Л. Б. Митрофанова, С. В. Гарькина,
Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Иванов Константин Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr_ivanoff@live.ru

Статья поступила в редакцию
04.03.18 и принята к печати 10.10.18.

Резюме

Понимание распределения нервных волокон и ганглиев в стенке почечных артерий является крайне важным в проведении эффективной процедуры катетерной денервации. **Целью исследования** явилось изучение распределения нервных элементов в проксимальной части почечных артерий человека. **Материалы и методы.** Изучено 29 гистологических препаратов проксимальной части почечных артерий, полученных от 20 умерших пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Результаты.** Идентифицировано 1203 нервных элемента, из них нервных волокон — 1148, вегетативных ганглиев — 55 (4,6%). Диапазон расстояний от интимы до нервов составил 0,3–8,8 мм, медиана и квартили — 1,4 (1,0; 1,9) мм. диапазон расстояний от интимы до ганглиев составил 0,6–4,5 мм, медиана и квартили — 2,2 (1,4; 2,7) мм. Большинство (93 %) нервных элементов располагалось на глубине до 3 мм. **Выводы.** Большинство нервных элементов проксимальных отделов почечных артерий находится на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности.

Ключевые слова: почечные артерии, резистентная гипертензия, симпатическая нервная система, нервы, ганглии почечных артерий, ренальная денервация

Для цитирования: Иванов К. Е., Митрофанова Л. Б., Гарькина С. В., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520

Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia

**K. E. Ivanov, L. B. Mitrofanova, S. V. Garkina,
E. N. Mikhaylov, D. S. Lebedev**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Konstantin E. Ivanov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: dr_ivanoff@live.ru

Received 4 March 2018;
accepted 10 October 2018.

Abstract

Objective. Understanding of nerve and ganglia distribution in human renal arteries is essential in effective transcatheter denervation procedures. The purpose of the study was histological characterization of nerves and ganglia in human renal artery. **Design and methods.** Histological study included 29 proximal renal artery sections obtained from 20 patients with different cardiovascular diseases. **Results.** We identified 1203 nervous elements, of them fibers — 1148, ganglia — 55 (4%). The range of distances from intima to nerves was 0,3–8,8 mm [1,4 (1,0; 1,9) mm]; the range of distances from intima to ganglia was 0,6–4,5 mm [2,2 (1,4; 2,7) mm]. The majority among nerve elements (93 %) were located at a depth of 3 mm from artery lumen. **Conclusions.** The majority of nervous elements of renal arteries is located within 3 mm deep from artery lumen.

Key words: renal artery, anatomy, histology, nerves, ganglia, renal denervation

For citation: Ivanov KE, Mitrofanova LB, Garkina SV, Mikhaylov EN, Lebedev DS. Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520

Введение

Известно, что развитие многих сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено расстройством функционирования вегетативной нервной системы, преобладанием активности симпатической нервной системы над парасимпатическим компонентом [1]. В частности, в сфере сердечно-сосудистой заболеваемости особый интерес представляет симпатическая нервная система почек [2]. Благодаря патофизиологическим механизмам, в которых задействованы вегетативная нервная система и симпатическая нервная система почек, а также успехам электрофизиологии и технологиям внутрисосудистых вмешательств, появилась возможность локального физического воздействия на структуры симпатической нервной системы.

Одним из способов лечения артериальной гипертензии и желудочковых аритмий [3–5] является ренальная денервация.

Несмотря на нейтральные результаты исследования Symplicity HTN-3, согласно которому денервация не имела преимуществ перед процедурой простой катетеризации, положительные результаты нового исследования Spyril HTN OFF-MED свидетельствуют о значительном прогрессе технологии ренальной денервации [6]. Различные данные об успешности процедуры, вероятно, связаны с анатомической вариабельностью целевых структур почечных артерий.

При радиочастотной симпатической денервации происходит разрушение волокон и ганглиев нервов в адвентиции почечных артерий [7]. Особенности анатомии и плотности залегания симпатических нервов почечных артерий составляют определяющий момент в успехе наносимых воздействий, но у человека они изучены не в полной мере, что может сказываться на особенностях применения и безопасности катетерных интервенционных методик.

Несмотря на малое количество положительных рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению денервации у пациентов с артериальной гипертензией, этот метод все же представляется перспективным вмешательством для снижения гиперсимпатикотонии. Таким образом, необходимо детальное понимание анатомических особенностей нервных элементов почечных артерий.

Целью исследования было изучение морфологических особенностей топографии периаартериальных нервных волокон и ганглиев в стенке почечных артерий при различной патологии сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

Изучено 29 гистологических препаратов почечных артерий, полученных при аутопсии у 20 пациентов (возраст 32–83 года, медиана — 68,5 года) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний. Индекс массы тела находился в пределах 14,0–37,3, медиана — 27,3 кг/м². Критериями исключения были заболевания почек и/или повреждение почечной артерии во время аутопсии. Клиническая характеристика пациентов указана в таблице 1.

Почечные артерии извлекались билатерально единым блоком вместе с отделом брюшной аорты и окружающей жировой клетчаткой. Образцы артерий фиксировались в 10-процентном растворе нейтрального забуференного формалина, обезживались в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. Далее выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125 RT (Германия). Парафиновые срезы толщи-

ной 2–3 мкм по 1–2 среза на одном предметном стекле окрашивались гематоксилин-эозином. Все препараты использовались для изучения топографических особенностей периаартериальных нервных волокон и ганглиев. Согласно более ранним исследованиям [8], максимальная плотность нервных волокон и ганглиев наблюдается в проксимальном отделе почечной артерии, поэтому детальному изучению подлежала проксимальная треть артерии.

Для определения локализации нервных элементов в стенке почечных артерий проводилось измерение расстояния (с точностью до 1 мкм) от интимы почечной артерии до нервных волокон и ганглиев, а также подсчет их количества (рис. 1). Для удобства регистрации срез артерии был условно разделен на кольца с шагом 0,5 мм (500 мкм). Полученные данные дистанций и глубин залегания нервных волокон и ганглиев распределялись в соответствии с интервалами в 0,5 мм. В том случае, когда нервное волокно находилось на границе, оно относилось к интервалу с большим его содержанием. Разделение на афферентные и эфферентные пучки не проводилось.

Данное исследование одобрено этическим комитетом и утверждено на заседании научного совета ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Статистический анализ

Анализ выполнялся с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK). При сравнении подгрупп по количественным показателям в связи с их распределениями, сильно отличными от нормального, ис-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Характеристика пациентов	Количество (%)
Пол, м/ж	13/7 (65/35 %)
ХЛПЗ	2 (10 %)
ПИКС	10 (50 %)
ИБС	14 (70 %)
ГБ	15 (75 %)
СД	3 (15 %)
НРС	7 (35 %)
Аневризма аорты	2 (10 %)
Атеросклеротический кардиосклероз	17 (85 %)
Склероз почечной артерии	16 (80 %)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	6 (30 %)

Примечание: ХЛПЗ — хроническое лимфопролиферативное заболевание; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; НРС — нарушения ритма сердца; ИМТ — индекс массы тела.

Рисунок 1. Анатомия стенки почечной артерии.
Срез почечной артерии для анализа карты залегания нервных волокон и ганглиев. Срез окрашен гематоксилином и эозином. Схематически показана сетка колец с шагом 0,5 мм

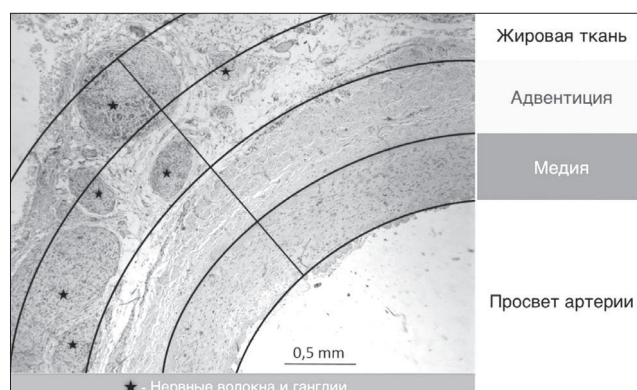


Рисунок 2. Гистограмма распределения встречаемости («частоты») нервных элементов (волокон и ганглиев) в зависимости от глубины залегания от эндотелиальной поверхности почечной артерии. Интегральный (кумулятивный) процент отражает накопленную частоту (долю) нервных элементов в каждом выбранном слое

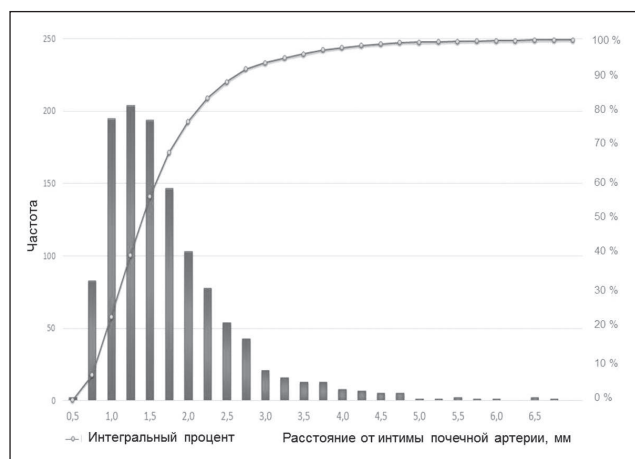
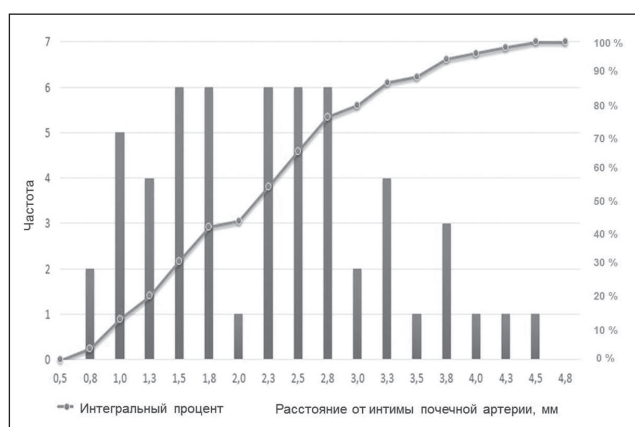


Рисунок 3. Гистограмма распределения встречаемости («частоты») нервных ганглиев в зависимости от глубины залегания от эндотелиальной поверхности почечной артерии. Интегральный (кумулятивный) процент отражает накопленную частоту (долю) нервных элементов в каждом выбранном слое



пользовался непараметрический критерий Манна–Уитни с описанием подгрупп с помощью значений медианы и квартилей. Сравнение по дискретным показателям проводилось методом Хи-квадрат с вычислением р-значений с помощью точного критерия Фишера. Ассоциации между показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена [11].

Учитывая принцип Бонферрони, статистически значимыми считались различия при $p < 0,01$.

Результаты

В подготовленных препаратах было выявлено 1203 нервных элемента, из них нервных волокон — 1148, вегетативных ганглиев — 55 (4,6%). Нервы располагались по всей окружности стенки почечных артерий. Диапазон расстояний от интимы до нервов составил 0,3–8,8 мм, и квартили — 1,4 (1,0; 1,9) мм; диапазон расстояний от интимы до ганглиев составил 0,6–4,5 мм, медиана и квартили — 2,2 (1,4; 2,7) мм. Из всех выявленных нервных волокон и ганглиев наибольшая плотность элементов выявлена на глубине 1–2 мм от поверхности эндотелия, при этом 93% нервных элементов располагались на глубине до 3 мм (табл. 2, рис. 2, 3).

Поскольку возрастной диапазон пациентов при малой выборке был достаточно велик (32–83 года), была проанализирована ассоциация распределения глубин расположения нервных волокон с возрастом и индексом массы тела с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Связь оказалась очень слабой и статистически незначимой. Коэффициент корреляции с возрастом $r_s = -0,03$ ($p = 0,26$), с индексом массы тела — $r_s = 0,03$ ($p = 0,39$). Это позволило считать выборку однородной и рассматривать ее как целое.

Также сравнивались характеристики расположения нервных волокон в препаратах, полученных от пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 3). Статистически значимо различалось среднее расстояние от интимы артерии до нервного волокна при сравнении между подгруппами с наличием постинфарктного кардиосклероза, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, а также с индексом массы тела более и менее 30. У пациентов с другими патологиями различий в глубине залегания нервов не выявлено. Однако даже значимые различия не выходили за пределы 0,1–0,2 мм.

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено, что в проксимальной части почечных артерий большинство (93%) нервных волокон и ганглиев располагается

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН И ГАНГЛИЕВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАССТОЯНИЯ ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ**

Диапазон кольца от поверхности эндотелия	Количество и процент нервных элементов
0,0–0,5 мм	2 (0,2 %)
0,5–1,0 мм	278 (23,1 %)
1,0–1,5 мм	398 (33,1 %)
1,5–2,0 мм	250 (20,8 %)
2,0–2,5 мм	132 (11,0 %)
2,5–3,0 мм	64 (5,3 %)
> 3 мм	79 (6,6 %)
Всего	1203 (100 %)

Таблица 3

**РАССТОЯНИЕ ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ДО НЕРВНОГО ВОЛОКНА
У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП**

Показатель	Нет признака Me (25 %; 75 %)	Есть признак Me (25 %; 75 %)	p-значение
Пол, м/ж	1,33 (0,98; 1,87)	1,41 (1,10; 1,84)	0,09
ХЛПЗ	1,37 (1,01; 1,91)	1,27 (0,98; 1,70)	0,05
ПИКС	1,31 (0,98; 1,77)	1,42 (1,06; 1,96)	0,002
ИБС	1,27 (0,98; 1,71)	1,40 (1,03; 1,94)	0,001
ГБ	1,32 (1,00; 1,81)	1,36 (1,01; 1,88)	0,88
СД	1,36 (1,02; 1,86)	1,33 (0,96; 1,88)	0,15
НРС	1,29 (0,98; 1,73)	1,44 (1,05; 2,02)	0,0001
Аневризма аорты	1,38 (1,02; 1,93)	1,17 (0,97; 1,50)	< 0,0001
Атеросклеротический кардиосклероз	1,28 (0,98; 1,74)	1,37 (1,02; 1,89)	0,06
Склероз почечной артерии	1,28 (0,96; 1,77)	1,37 (1,03; 1,88)	0,15
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	1,33 (0,98; 1,81)	1,43 (1,09; 1,95)	0,01

Примечание: ХЛПЗ — хроническое лимфопролиферативное заболевание; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; СД — сахарный диабет; НРС — нарушения ритма сердца; ИМТ — индекс массы тела.

на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности. Средние расстояния от эндотелия до нервных волокон у пациентов с ожирением и у пациентов с ишемической болезнью сердца больше, чем у других пациентов. Однако различия в абсолютных значениях расстояний малы, и, по нашему мнению, не имеют клинической значимости.

Ранее было опубликовано несколько работ, посвященных микроанатомии нервных волокон почечных артерий в контексте хирургических вмешательств [8]. Согласно исследованиям, глубина залегания нервных волокон и ганглиев достаточно вариабельна, а эффективность катетерной абляции возможна при залегании максимального количества нервных волокон на глубине от 0,5 до 5 мм.

На основании более ранних гистологических исследований было высказано предположение, что наиболее интенсивная абляция в устье почечных

артерий, особенно по верхнему полюсу, должна приводить к повреждению максимального количества нервных элементов [8, 9]. Были отмечены различия в распределении нервных волокон по верхней и нижней сторонам почечной артерии, а также вентральной и дорсальной сторонам.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является прицельное изучение проксимальных отделов почечных артерий, в то время как в недавних клинических работах показано, что абляция в дистальной части артерий приводит к дополнительному эффекту снижения артериального давления, что косвенно свидетельствует о более выраженном эффекте денервации [10].

В нашей работе не проводился анализ различий распределения нервных волокон вокруг артерий

в дорсовентральном и краниокаудальном направлениях.

Выводы

Максимальная концентрация нервных элементов (93 %) проксимальных отделов почечных артерий находится на глубине до 3 мм от эндотелиальной поверхности.

Таким образом, основываясь на собственных полученных данных, можно сделать вывод о возможности достижения лечебного эффекта при проведении стойкой деструкции радиочастотной энергией подавляющего большинства периаартериальных эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон и ганглиев почечных артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R245–53.
2. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural Control of Renal Function. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ. 2011.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281.
4. Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Методы нейромодуляции в лечении желудочковых тахикардий. *Аритмология: от фундаментальных исследований к стандартам лечения*. Под ред. Д. С. Лебедева. СПб., 2017. С. 232–238. [Mikhailov EN, Lebedev DS. Neuromodulation methods in the management of ventricular arrhythmias. *Arrhythmology: from basic research to the treatment standards*. Ed. by DS Lebedev. SPb., 2017. P. 232–238. In Russian].
5. Vander MA, Fedotov PA, Lubimtseva TA, Bortsova MA, Sitnikova MYu, Lebedev DS et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:587–589.
6. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170.
7. Böhm M, Linz D, Ukena C, Esler M, Mahfoud F. Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res*. 2014;115(3):400–409.
8. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, Otsuka F, Yahagi K, Fowler DR et al. Anatomic assessment of sympathetic periarterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635–643.
9. Bertog SC, Blessing E, Vaskelyte L, Hofmann I, Id D, Sievert H. Renal denervation: tips and tricks to perform a technically successful procedure. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R83–8.
10. Beftink MM, Spiering W, De Jong MR, Doevendans PA, Blankstijn PJ, Elvan A et al. Renal denervation beyond the bifurcation: the effect of distal ablation placement on safety and

blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(4):371–378. doi:10.1111/jch.12989

11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика». М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data using software STATISTICA. M.: Media Sphera, 2002. 312 p. In Russian].

Информация об авторах

Иванов Константин Евгеньевич — аспирант научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гарькина Светлана Витальевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейромодуляции научно-исследовательского отдела интервенционной аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий научно-исследовательским отделом аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Konstantin E. Ivanov, MD, PhD student, Research Department for Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Lubov B. Mitrofanova, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Pathology, Almazov National Medical Research Centre;

Svetlana V. Garkina, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department for Intervention Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Eugeny N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Neuromodulation, Research Department for Intervention Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arrhythmology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.8-00

Возможности использования микроРНК в качестве биомаркера при диагностике инсульта

**М. П. Топузова, Т. М. Алексеева,
Е. Б. Панина, Т. В. Вавилова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Топузова Мария Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
12.07.18 и принята к печати 21.10.18.*

Резюме

Острое инсульт-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток приводит к нарушению мозговой микроциркуляции и значительному повреждению ткани головного мозга. Несмотря на недавний прогресс терапии, способствующий повышению выживаемости после инсульта, диагностические подходы, направленные на раннюю точную идентификацию патогенетического подтипа, остаются ограниченными. МикроРНК являются перспективными кандидатами на роль новых биомаркеров инсульта. Настоящая статья посвящена обзору данных о связи инсульта с изменением уровней определенных циркулирующих микроРНК и перспективах их диагностического использования.

Ключевые слова: инсульт, ишемический инсульт, биомаркеры инсульта, циркулирующие микроРНК, методы анализа микроРНК

Для цитирования: Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В. Возможности использования микроРНК в качестве биомаркера при диагностике инсульта. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):521–530. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530

MicroRNA as a diagnostic biomarker in stroke

M. P. Topuzova, T. M. Alekseeva,
E. B. Panina, T. V. Vavilova
Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg,
Russia

Corresponding author:
Mariya P. Topuzova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Received 12 July 18;
accepted 21 October 2018.

Abstract

Acute stroke-induced damage of endothelial cells leads to impaired cerebral microcirculation and significant damage of the brain tissue. Despite recent advances in treatment approaches that improve survival after a stroke, diagnostic approaches aimed at early identification of the pathogenetic stroke subtype remain limited. MicroRNAs are promising biomarkers in stroke. The article reviews data on the relationship of stroke with changes in the levels of certain circulating microRNAs and the opportunities for their diagnostic use.

Key words: stroke, ischemic stroke, stroke biomarkers, circulating microRNA, microRNA analysis

For citation: Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV. MicroRNA as a diagnostic biomarker in stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):521–530. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530

Введение

Инсульт является огромной медицинской, социальной и экономической проблемой. Ишемические инсульты составляют до 71 % всех случаев инсульта и 51 % всех смертей, связанных с инсультом, во всем мире, и в настоящее время они относятся к числу ведущих причин тяжелой и долгосрочной инвалидности [1].

Связанный с инсультом ишемический каскад включает эксайтотоксичность, окислительный стресс, дисфункцию гематоэнцефалического барьера, микрососудистое повреждение и, в конечном счете, гибель нейронов, глии и эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к значительным микрососудистым повреждениям, которые непосредственно влияют на повреждение мозговой ткани через повышенную проницаемость эндотелиальных клеток, деградацию матрикса и потерю мозговой сосудистой ауторегуляции [2]. Молекулярные механизмы этого сложного патогенетического процесса широко изучаются в поисках новых диагностических и терапевтических возможностей.

Несмотря на недавний прогресс терапии, способствующий повышению выживаемости после инсульта, диагностические подходы, направленные на раннюю точную идентификацию патогенетического подтипа, остаются ограниченными. В настоящее время нет известных биомаркеров, которые могли бы использоваться в целях диагностики инсульта, дифференцирования или предсказания риска со 100-процентной чувствительностью и специфичностью. Трудности открытия биомаркеров связаны с медленным проникновением глиальных и нейрональных белков через гематоэнцефалический барьер после инсульта. К тому же идеальные биомаркеры должны иметь характеристики, включающие диагностическую специфичность и чувствительность к инсульту, способность дифференцировать геморрагический и ишемический инсульт, способность к раннему и стабильному высвобождению сразу после инсульта, иметь предсказательную способность, потенциал для оценки риска и руководства терапией, а также способность быть качественно и быстро измеренными с применением технологий оценки медико-экономической эффективности [3].

Биомаркеры, применяемые для диагностики инсульта

В настоящее время ведутся многочисленные исследования по поиску новых биомаркеров инсульта. В качестве биомаркеров рассматриваются: матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9) [4–8], белок S 100 β [9–12], антитела к рецепторам N-метил-D-аспарагиновой кислоты (АТ к рецепторам NMDA (NR2A и NR2B)) [13], глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) [14], белок PARK 7 [15], нуклеозиддифосфаткиназа А (NDKA) [17], С-реактивный белок (СРБ) [16–17], адгезивная молекула клеток сосудов (VCAM-1) [18], монокитарный хемотаксический протеин (MCP-1) [19], аполипопротеин (apoC1 и apoC3) [20], мозговой натрийуретический пептид (BNP) [21–22], белок, связывающий жирные кислоты (FABP) [23–24], мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [19], основной белок миелина (MBP) [25–26], нейрон-специфическая енолаза [27–28], D-димер [29], фактор Виллебранда [30] и другие. Однако все эти биомаркеры не являются специфичными для инсульта.

В целях улучшения диагностической чувствительности и специфичности индивидуальных биомаркеров были разработаны панели мультимаркеров.

Так, панель из 50 биомаркеров, которая включала S 100 β , β -тип нейротрофического фактора роста, фактор Виллебранда, MMP-9 и MCP-1, была использована М. Reynolds и соавторами (2003) при проведении скрининга в группе 223 больных инсультом [19]. Комбинация 5 маркеров давала результаты с высокой диагностической чувствительностью (91 %) и специфичностью (97 %) при диагностике ишемического инсульта в пробах, полученных из сыворотки крови в течение 12 ч после появления симптомов по сравнению с применением отдельно каждого маркера. В другом исследовании применялась панель из 26 маркеров в группе из 65 пациентов с ишемическим инсультом [18]. Была получена диагностическая чувствительность и специфичность 90 % для предсказания инсульта при комбинировании S 100 β , MMP-9, VCAM-1 и фактора Виллебранда.

D. Laskowitz и соавторы (2005) исследовали панель маркеров, в которую были включены D-димер, СРБ, BNP, MMP-9 и S 100 β . Группа из 130 больных инсультом была обследована в течение 6 часов после появления симптомов. Наблюдались более низкая диагностическая чувствительность (81 %) и специфичность (70 %) в отношении диагноза ишемического инсульта по сравнению с предыдущими исследованиями [31].

Следовательно, необходим дальнейший поиск кандидатов на роль биомаркеров инсульта, которые можно будет применять в клинической практике.

Свойства микроРНК

МикроРНК представляют собой класс молекул малой РНК, которые функционируют как регуляторы экспрессии генов и способны в значительной степени влиять на развитие клеток, их дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [32].

МикроРНК присутствуют в стабильной форме в легкодоступных физиологических жидкостях, в частности, в плазме крови, моче и ликворе. В ответ на изменение состояния клеток организма уровни определенных микроРНК могут претерпевать значительные изменения. Эти характеристики делают микроРНК отличными кандидатами на роль биомаркеров различных патологических состояний [33, 34].

Методы выделения микроРНК

По данным ряда авторов, микроРНК в физиологических жидкостях циркулируют в составе имеющих мембрану микровезикул (экзосом, микрочастиц) [35–36], комплексов с белковыми молекулами [37] или липопротеинами [38], и для выделения микроРНК все микроРНКсодержащие комплексы должны быть разрушены.

Выделение микроРНК из биологических жидкостей наиболее часто проводят с помощью фенолгуанидинового метода с различными модификациями. С этой целью доступны коммерческие наборы для выделения микроРНК: TRIzol (Invitrogen, Великобритания), mirVANA (Ambion, Austin, TX, США), miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen, Германия), TaqMan ABC miRNA Purification Kit (Applied Biosystem, США) [39]. После фенолгуанидиновой экстракции для очистки и получения обогащенной короткими РНК препаратов микроРНК используются колонки с твердофазными сорбентами (Qiagen, Hilden, Германия) [40].

Более быстрым методом выделения микроРНК является денатурация и осаждение белков и липопротеинов с последующей очисткой на колонках. Этот метод используется в наборе miRCURY (Exiqon, Дания) [41].

Определение профилей экспрессии микроРНК

В настоящее время существуют три основных подхода: количественная полимеразноцепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией (qRT-PCR), методы гибридизации на микрочипах и высокопроизводительное секвенирование (RNA-seq).

Количественная ПЦР в реальном времени после обратной транскрипции

Привлекательным аспектом этого подхода является легкость включения в рабочий процесс для лабораторий, которые знакомы с ПЦР в режиме реального времени [42]. Достоинством метода является его высокая чувствительность, что позволяет работать с малыми количествами микроРНК. К недостаткам метода можно отнести ограниченность числа одновременно анализируемых микроРНК. Эта проблема была решена созданием ПЦР-микрочипов. По сути это количественный ПЦР-анализ множества микроРНК. Используются ПЦР-микрочипы TaqMan Array (Applied Biosystems, США) и количественный ПЦР-анализ, предлагаемый фирмой Exiqon LNA qPCR Panels (Exiqon, Дания) [43].

Методы, основанные на гибридизации

Микрочипы были среди первых методов, которые используются для параллельного анализа большого числа микроРНК. Достоинством метода является высокая пропускная способность, но при этом обычно более низкая специфичность, чем qRT-ПЦР и трудность использования этого метода для абсолютной количественной оценки.

В практике чаще используются: панель Geniom Biochip miRNA на платформе CBC (febit), панель GeneChip miRNA array на платформе Affymetrix, панель MicroRNA microarray на платформе Agilent, панель miRCURY LNA miRNA array на платформе Exiqon, панель Sentrix array matrix and BeadChips на платформе Illumina [43].

Секвенирование нового поколения

Методы этой группы позволяют исследовать полный набор микроРНК в образце, включая незрелые формы и предшественники микроРНК, а также с высокой точностью различать микроРНК, которые очень похожи по последовательности, в том числе осуществлять поиск новых (ранее не индексированных) микроРНК. Среди недостатков метода можно отметить большое начальное количество суммарной РНК, трудоемкость и длительность самой процедуры, а также сложный анализ полученных данных [42].

Как правило, qRT-PCR имеет самый широкий динамический диапазон, самую высокую точность и является единственным методом, который может легко обеспечить абсолютную количественную оценку микроРНК (например, путем генерирования стандартных кривых из разведений синтетических олигонуклеотидов микроРНК с известной концентрацией).

Микрочипы лучше всего использовать в качестве инструментов скрининга, а не как количественные аналитические платформы.

Изменение уровней микроРНК при инсульте

Значительные изменения уровней микроРНК в ткани мозга и в крови были обнаружены на основе экспериментальной ишемии головного мозга у грызунов [44–50]. Результаты проведенных исследований описывают вовлечение микроРНК в патогенетические механизмы при инсульте, а также рассматривают микроРНК как возможные прогностические и терапевтические мишени.

Изменения уровней микроРНК при инсульте, описанные в литературе, представлены в таблице.

В 2009 году исследователями из Малайзии были выявлены 157 микроРНК, уровни которых в крови менялись при инсульте. В частности, let-7e, miR-25, -181a, -513a-5p, -550, -602, -665, -891a, -923, -933, -939, -1184, -1246, -1261, -1275, -1285, -1290 были повышены, а уровни let-7f, miR-15b, -126, -142-3p, -186, -519e, -768-5p, -1259 — понижены. Исследователи пришли к выводу о том, что эти микроРНК могут быть использованы для дифференциального диагноза инсульта на фоне макроангиопатии, микроангиопатии и эмболического инсульта. Так, было показано, что при поражении малых артерий, по сравнению с поражением крупных, уровень экспрессии микроРНК miR-130b, -29b, -301a, -339-5p, -532-5p, -634, 886-5p был выше более чем в 2 раза. Тогда как уровень miR-768-3p был выше при макроангиопатии [51].

В Шанхае (Китай) обнаружили, что miR-210 крови снижена у пациентов при остром ишемическом инсульте по сравнению с контрольной группой и постепенно снижается в течение 3, 7 и 14 дней. Кроме того, уровень miR-210 коррелирует с исходом инсульта: чем ниже уровень miR-210, тем хуже исход. Полученные данные свидетельствуют о том, что miR-210 крови можно считать новым биомаркером для диагностики и прогноза ишемического инсульта [52].

В 2011 году группа ученых из Куала-Лумпура (Малайзия) выявила повышенную экспрессию микроРНК-145 у пациентов в остром периоде ишемического инсульта по сравнению с группой здоровых добровольцев. Повторный анализ экспрессии микроРНК-145 через месяц после перенесенного инсульта выявил незначительное снижение по сравнению с острым периодом. Стремительное снижение уровня экспрессии микроРНК-145 может свидетельствовать о завершении регенерации сосудов, достижении гомеостатического равновесия [53].

Таблица

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ микроРНК ПРИ ИНСУЛЬТЕ

МикроРНК	Патология	Изменение уровней	Физиологическая жидкость	Источник
let-7e, miR-25, miR-181a, miR-513a-5p, miR-550, miR-602, miR-665, miR-891a, miR-923, miR-933, miR-939, miR-1184, miR-1246, miR-1261, miR-1275, miR-1285, miR-1290	Инсульт (от 6 до 18 месяцев)	Повышен	Плазма	KS Tan et al., 2009
let-7f, miR-15b, miR-126, miR-142-3p, miR-186, miR-519e, miR-768-5p, miR-1259	Инсульт (от 6 до 18 месяцев)	Понижен	Плазма	KS Tan et al., 2009
miR-130b, miR-29b, miR-301a, miR-339-5p, miR-532-5p, miR-634, miR-886-5p	Инсульт на фоне микроангиопатии (от 6 до 18 месяцев)	Повышен	Плазма	KS Tan et al., 2009
miR-768-3p	Инсульт на фоне макроангиопатии (от 6 до 18 месяцев)	Повышен	Плазма	KS Tan et al., 2009
miR-210	Инсульт (острый период)	Понижен	Плазма	L Zeng et al., 2011
miR-145	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	CS Gan et al., 2012
miR-30a, miR-126	Инсульт (первые 24 недели)	Понижен	Плазма	G Long et al., 2013
miR-1258, miR-125a-5p, miR-1260, miR-1273, miR-149, miR-220b, miR-23a, miR-26b, miR-29b-1, miR-302e, miR-488, miR-490-3p, miR-506, miR-659, miR-890, miR-920, miR-934	Инсульт (от 2 до 24 месяцев)	Повышен	Плазма	JR Tan et al., 2013
miR-25, miR-34b, miR-483-5p, miR-498	Инсульт (от 2 до 24 месяцев)	Понижен	Плазма	JR Tan et al., 2013
hsa-miR-208a, miR-519d, miR-605, miR-634, miR-99b, miR-377, miR-767-5p, miR-875-3p	Инсульт на фоне макроангиопатии	Повышен	Плазма	JR Tan et al., 2013
miR-377, miR-767-5p, miR-875-3p	Инсульт (кардиоэмболический)	Понижен	Плазма	JR Tan et al., 2013
miR-1274a, miR-1280, miR-200c, miR-375, miR-494, miR-520d-5p, miR-551a, miR-629, miR-656, miR-657, miR-664, miR-766	Инсульт на фоне микроангиопатии	Понижен	Плазма	JR Tan et al., 2013
let-7b	Инсульт (первые 24 недели)	Повышен	Плазма	G Long et al., 2013
miR-21	Инсульт (первые 7 дней)	Повышен	Сыворотка	PC Tsai et al., 2013
miR-221	Инсульт (первые 7 дней)	Понижен	Сыворотка	PC Tsai et al., 2013

МикроРНК	Патология	Изменение уровней	Физиологическая жидкость	Источник
let-7d*, miR-125b-2, miR-1261, miR-1299, miR-130a, miR-1321, miR-208a, miR-22, miR-23a, miR-27a, miR-320b, miR-320d, miR-30c, miR-340, miR-422a, miR-423-3p, miR-488, miR-502-5p, miR-549a, miR-574-3p, miR-574-5p, miR-617, miR-627, miR-886-5p, miR-92a, miR-93	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	S Sepra-maniam et al., 2014
let-7a, let-7g, miR-129-5p, miR-192-5p, miR-196a, miR-26b, miR-30b, miR-96, miR-30e, miR-370, miR-381, miR-493, miR-525-5p, miR-652, miR-920, miR-933,	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	S Sepra-maniam et al., 2014
let-7i, miR-122, miR-148a, miR-19a, miR-320d, miR-4429	Инсульт (острый период)	Понижен	Плазма	GC Jickling et al., 2014
miR-363, miR-487b	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	GC Jickling et al., 2014
miR-106b-5P, miR-4306	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	W Wang et al., 2014
miR-320e, miR-320d	Инсульт (острый период)	Понижен	Плазма	W Wang et al., 2014
miR-15a, miR-16, miR-17-5p	Инсульт (острый период)	Повышен	Сыворотка	J Wu et al., 2015
miR-17	Инсульт (острый период)	Повышен	Плазма	JM Kim et al., 2015
miR-9, miR-124	Инсульт (острый период, первые 24 часа)	Повышен	Сыворотка	Q Ji et al., 2016
miR-223	Инсульт (острый период, первые 72 часа)	Повышен	Сыворотка	Y Chen et al., 2017
miR-221-3p, miR-382-5p	Инсульт (острый период, первые 6 часов)	Понижен	Сыворотка	Y Wang et al., 2017
miR-146b	Инсульт (острый период, первые 4 часа)	Повышен	Сыворотка	Z Chen et al., 2018

В 2013 году исследовательская группа из Сингапура, Малайзии и Австралии характеризовала профили микроРНК в крови у молодых пациентов с ишемическим инсультом (18–49 лет) на фоне низкого сосудистого риска или его отсутствия. Они обнаружили 21 микроРНК, уровни которых у пациентов с ишемическим инсультом отличались от уровней у пациентов с высоким сосудистым риском. Среди 21 микроРНК уровни 17 (miR-1258, –125a-5p, –1260, –1273, –149, –220b, –23a*, –26b*, –29b-1*, –302e, –488, –490-3p, –506, –659, –890, –920, –934) повышались, а уровни 4 понижались

(miR-25, –34b, –483-5p, –498). Ученые сделали вывод, что микроРНК отражают патогенетические механизмы инсульта. Кроме того, были обнаружены микроРНК (hsa-miR-208a, –519d, –605, –634, –99b), уровни которых повышались при инсульте только у пациентов с макроангиопатией. Также уровни микроРНК miR-377, –767-5p и –875-3p повышались при макроангиопатии, но при этом понижались при кардиоэмболическом инсульте. Было выявлено понижение 12 микроРНК (miR-1274a, –1280, –200c, –375, –494, –520d-5p, –551a, –629, –656, –657, –664, –766) при лакунарном инсульте

в отличие от макроангиопатии и кардиоэмболического подтипа [54].

Учеными из Китая в 2013 году было выявлено снижение уровня циркулирующих в плазме крови miR-30a и miR-126 у пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 24 недель, тогда как уровень циркулирующих let-7b был повышенным [55].

Исследователями из Гаосюннского университета и Тайчжунского госпиталя ветеранов (Тайвань) описали у пациентов в остром периоде инсульта (первые 7 дней) и пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий (не менее 50% без инсульта в анамнезе) значительно более высокие уровни miR-21 и низкие miR-221 в сыворотке крови, чем у здоровых лиц. В результате проведенной работы был сделан вывод о том, что miR-21 и miR-221 можно считать дополнительным фактором риска развития инсульта [56].

В 2014 году малазийскими исследователями было выявлено, что 26 микроРНК являются уникальными для острого периода инсульта (let-7d, miR-125b-2, -1261, -1299, -130a, -1321, -208a, -22, -23a, -27a, -320b, -320d, -30c, -340, -422a, -423-3p, -488, -502-5p, -549a, -574-3p, -574-5p, -617, -627, -886-5p, -92a and -93), а 16 — для восстановительного (let-7a, let-7g, miR-129-5p, -192-5p, -196a, -26b, -30b, -30e, -370, -381, -493, -525-5p, -652, -920, -933 and -96). При этом уровни 5 микроРНК (miR-125b-2, -27a, -422a, -488 и -627) повышались в крови в остром периоде инсульта (от одного до семи дней) независимо от возраста, тяжести инсульта и метаболических осложнений, и предложили использовать уровень экспрессии этих микроРНК в качестве возможных биомаркеров [57].

Исследователи из университета Калифорнии в Дэвисе (США) в 2014 году сравнили уровни микроРНК в крови у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и контрольной группы без инсульта, но имеющих факторы риска для его развития. Были обнаружены пониженные уровни 6 микроРНК (miR-122, miR-148a, let-7i, miR-19a, miR-320d и miR-4429) и повышенные уровни 2 микроРНК (miR-363 и miR-487b) у пациентов с ишемическим инсультом [58].

В университете Цзянсу (Китай) в 2015 году обнаружили, что miR-106b-5P и miR-4306 присутствовали в плазме у пациентов с острым инсультом в большом количестве, тогда как содержание miR-320e и miR-320d было низким. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод о том, что микроРНК могут быть перспективными биомаркерами для раннего выявления острого инсульта [59].

Другая группа исследователей из того же университета обнаружила, что уровни экспрессии miR-15a, miR-16 и miR-17-5p в сыворотке были значимо повышены у пациентов в остром периоде ишемического инсульта по сравнению со здоровой группой контроля. Был сделан вывод о том, что повышенная сывороточная экспрессия miR-15a, miR-16 и miR-17-5p ассоциирована с острым периодом ишемического инсульта и что комбинация этих трех микроРНК может быть многообещающим сывороточным биомаркером острого периода ишемического инсульта [60].

Ученые из Сеула (Южная Корея) в 2015 году описали значительно повышенные уровни miR-17 в плазме крови у пациентов с острым инсультом, а также обнаружили ассоциацию этой микро-РНК с повторным инсультом. Кроме того, было определено, что уровни miR-126 положительно коррелировали с церебральным атеросклерозом [61].

Совместная работа исследователей из Китая и США в 2016 году показала данные о значительно повышенном уровне в экзосомах из сыворотки miR-9 и miR-124 у пациентов первые 24 часа ишемического инсульта, предположив, что они являются перспективными биомаркерами для диагностики острого ишемического инсульта и оценки степени повреждения мозговой ткани вследствие ишемии. Тем не менее ученые считают необходимым продолжение исследования для подтверждения специфичности и чувствительности этих циркулирующих микроРНК [62].

Другая исследовательская группа из Шанхайского университета (Китай) и Тель-Авивского университета (Израиль) обнаружила значительное повышение уровня экзосомальных miR-223 из сыворотки у пациентов с острым ишемическим инсультом (первые 72 часа) по сравнению с контрольной группой. Уровень экзосомальных miR-223 положительно коррелировал с оценкой по NIHSS. Также уровень экзосомальной miR-223 у пациентов с плохим исходом инсульта был выше, чем у пациентов с хорошими результатами. Таким образом, увеличенный уровень экзосомальной miR-223 ассоциирован с острым ишемическим инсультом, его тяжестью и краткосрочным исходом [63].

В качестве потенциального неинвазивного биомаркера для диагностики ишемического инсульта ученые из Тяньцзиньского медицинского университета (Китай) в 2017 году предложили использовать циркулирующие сывороточные miR-221-3p и miRNA-382-5p, обнаружив значительное снижение уровня этих микроРНК в сыворотке крови у пациентов в первые 6 часов ишемического ин-

сульты по сравнению со здоровыми субъектами контроля [64].

Группа авторов из Гуансиского университета (Китай) в 2018 году выявила, что экспрессия miR-146b в сыворотке крови значимо возрастала в течение 4 часов после начала инсульта по сравнению с контрольной группой. При этом различий в экспрессии miR-146b в зависимости от подтипа инсульта получено не было [65].

Заключение

МикроРНК могут стать дополнительным инструментом для точной диагностики инсульта. Определение профилей микроРНК крови и плазмы пациентов дает возможность не только подтверждать факт случившегося события, но и определять период инсульта, различать его подтипы и даже судить о прогнозе. Рутинное использование микроРНК с этой целью требует уточнения набора специфичных для инсульта микроРНК, а также совершенствования методов для быстрого количественного определения их уровней.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):501–512. doi:10.1038/nrneurol.2016.107
2. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):483–495. doi:10.1016/j.clineuro.2009.04.001
3. Saengen AK, Christenson RN. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation and treatment. *Clin. Chem*. 2010;56(1):21–33. doi:10.1373/clinchem.2009.133801
4. Lo EH, Wang X, Cuzner ML. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res*. 2002;69(1):1–9.
5. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32(8):1759–1766.
6. Alvarez-Sabin J, Delgado P, Abilleira S, Molina CA, Arenillas J, Ribó M et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke*. 2004;35(6):1316–1322. doi:10.1161/01.STR.0000126827.69286.90
7. Vukasovic I, Tesija-Kuna A, Topic E, Supanc V, Demarin V, Petrovic M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(4):428–434. doi:10.1515/CCLM.2006.079
8. Montaner J, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke*. 2001;32(12):2762–2767.
9. Persson L, Hardemarc HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*. 1987;18(5):911–918.
10. Abrahams HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem*. 1997;34(4):366–370.
11. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci*. 2000;181(1–2):104–110.
12. Foerch C, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J et al. S100B as a surrogate marker for successful dot fysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(3):322–325.
13. Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, Zavolokov IG, Ilyukhina AY, Skoromets AA. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem*. 2003;49(10):1752–1762.
14. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31(11):2670–2677.
15. Allard L, Burkhard PR, Lescuyer P et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem*. 2005;51(11):2043–2051. doi:10.1373/clinchem.2005.053942
16. Andersson J, Johansson L, Ladvall P, Wiklund PG, Stegmayr B, Jern C et al. C-reactive protein is a determinant of first-ever stroke: prospective nested case-referent study. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(6):544–551. doi:10.1159/000214217
17. Kaplan RC, McGinn AP, Baird AE, Hendrix SL, Kooperberg C, Lynch J et al. Inflammation and hemostasis biomarkers for predicting stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):344–355. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.04.006
18. Lynch JR., Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke*. 2004;35(1): 57–63. doi:10.1161/01.STR.0000105927.62344.4C
19. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem*. 2003;49(10):1733–1739.
20. Allard L, Lescuyer P, Burgess J, Leung KY, Ward M, Walter N et al. ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and haemorrhagic stroke. *Proteomics*. 2004;4(8):2242–2251. doi:10.1002/pmic.200300809
21. Makikallio AM, Makikallio TH, Korpelainen JT et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke*. 2005;36(5):1016–1120. doi:10.1161/01.STR.0000162751.54349
22. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*. 2008;39(8):2280–2287. doi:10.1161/STROKEAHA.107.505354
23. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, Spener F, Glatz JF, Wallesch CW et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J. Neurol*. 2005;252(6):718–724. doi:10.1007/s00415-005-0725-z
24. Pelsers MMAL, Hanhoff T, Van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R et al. Brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain; tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem*. 2004;50(9):1568–1575.

25. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*. 2006; 37(10): 2508–2513. doi:10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e
26. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R et al. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000;162(8):1139–1140.
27. Uden J, Strandberg K, Malm J, Campbell E, Rosengren L, Stenflo J et al. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation. *J Neurol*. 2009;256(1): 72–77. doi:10.1007/s00415–009–0054–8.
28. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(4): 213–219. doi:10.1159/000087701
29. Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rimmel KS, Jauch EC; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the biomarker rapid assessment in ischemic injury (BRAIN) study. *Stroke*. 2009;40(1):77–85. doi:10.1161/STROKEAHA.108.516377
30. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation*. 1999;100(7):736–742.
31. Laskowitz DT, Blessing R, Floyd J, White WD, Lynch JR. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053: 30. doi:10.1196/annals.1344.051
32. Kato M, Slack FJ. MicroRNAs: small molecules with big roles — C. elegans to human cancer. *Biol Cell*. 2008; 100(2):71–81. doi:10.1042/BC20070078
33. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010; 50(4):298–301. doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.032
34. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513–10518. doi:10.1073/pnas.0804549105
35. Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes. *PLoS ONE*. 2012;7:e30679. doi:10.1371/journal.pone.0030679
36. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS ONE*. 2008;3(11): e3694. doi:10.1371/journal.pone.0003694
37. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(12):5003–5008. doi:10.1073/pnas.1019055108
38. Wagner J, Riwanto M, Besler C, Knau A, Fichtlscherer S, Röxe T. et al. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoproteinbound microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1392–1400. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300741
39. Eldh M, Lotvall J, Malmhall C, Ekstrom K. Importance of RNA isolation methods for analysis of exosomal RNA: evaluation of different methods. *Mol Immunol*. 2012;50(4):278–286. doi:10.1016/j.molimm.2012.02.001
40. McAlexander MA, Phillips MJ, Witwer KW. Comparison of methods for miRNA extraction from plasma and quantitative recovery of RNA from cerebrospinal fluid. *Front Genet*. 2013 May 16;4:83. doi:10.3389/fgene.2013.00083
41. Eldh M, Lotvall J, Malmhall C, Ekstrom K. Importance of RNA isolation methods for analysis of exosomal RNA: evaluation of different methods. *Mol Immunol*. 2012;50(4):278–286. doi:10.1016/j.molimm.2012.02.001
42. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat. Rev. Genet*. 2012;13(5):358–369. doi:10.1038/nrg3198
43. Власов В. В., Рыкова Е. Ю., Пономарева А. А., Запорожченко И. А., Морозкин Е. С., Чердынцева Н. В. и др. Циркулирующие микроРНК крови при раке легкого: перспективы использования для диагностики, прогноза и оценки эффективности терапии. *Молекулярная биология*. 2015;49(1):55–66. doi:10.7868/S0026898415010164 [Vlasov VV, Rykova E.Yu., Ponomareva AA, Zaporozhchenko IA, Morozkin ES, Cherdynitseva NV et al. Circulating blood microRNAs in lung cancer: use perspectives for diagnosis, prognosis and evaluation of the effectiveness of therapy. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular biology*. 2015; 49(1):55–66. doi:10.7868/S0026898415010164 In Russian].
44. Jeyaseelan K, Lim KY, Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion. *Stroke*. 2008;39(3):959–966. doi:10.1161/STROKEAHA.107.500736
45. Liu DZ, Tian Y, Ander BP, Xu H, Stamova BS, Zhan X et al. Brain and blood microRNA expression profiling of ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and kainate seizures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(1):92–101. doi:10.1038/jcbfm.2009.186
46. Liu FJ, Lim KY, Kaur P, Sepramaniam S, Armugam A, Wong PT et al. MicroRNAs involved in regulating spontaneous recovery in embolic stroke model. *PLoS One*. 2013;8(6):66393. doi:10.1371/journal.pone.0066393
47. Dharap A, Bowen K, Place R, Li LC, Vemuganti R. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral microRNAome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(4):675–687. doi:10.1038/jcbfm.2008.157
48. Selvamani A, Sathyan P, Miranda RC, Sohrabji F. An antagomir to microRNA Let7f promotes neuroprotection in an ischemic stroke model. *PLoS One*. 2012;7(2):e32662. doi:10.1371/journal.pone.0032662
49. Zeng L, He X, Wang Y, Tang Y, Zheng C, Cai H. et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther*. 2014;21(1):37–43. doi:10.1038/gt.2013.55
50. Dhiraj DK, Chrysanthou E, Mallucci GR, Bushell M. MiRNAs-19b, -29b-2 and -339-5p show an early and sustained up-regulation in ischemic models of stroke. *PLoS One*. 2013;8(12): e83717. doi:10.1371/journal.pone.0083717
51. Tan KS, Armugam A, Sepramaniam S, Lim KY, Lim KY, Setyowati et al. Expression profile of MicroRNAs in young stroke patients. *PLoS One*. 2009;4(11): e7689. doi:10.1371/journal.pone.0007689
52. Zeng L, Liu J, Wang Y, Wang L, Weng S, Tang Y et al. MicroRNA-210 as a novel blood biomarker in acute cerebral ischemia. *Front Biosci* 2011;3:1265–1272.
53. Gan CS, Wang CW, Tan KS. Circulatory microRNA-145 expression is increased in cerebral ischemia. *Genet Mol Res*. 2012;11(1):147–152. doi:10.4238/2012.January.27.1
54. Tan JR, Tan KS, Koo YX, Yong FL, Wang CW, Armugam A et al. Blood microRNAs in low or no risk ischemic stroke patients. *Int J Mol Sci*. 2013;14(1):2072–2084. doi:10.3390/ijms14012072
55. Long G, Wang F, Li H, Yin Z, Sandip C, Lou Y et al. Circulating miR-30a, miR-126 and let-7b as biomarker for ischemic stroke in humans. *BMC Neurol*. 2013;13(1):178. doi:10.1186/1471-2377-13-178
56. Tsai PC, Liao YC, Wang YS, Lin HF, Lin RT, Juo SH. Serum microRNA-21 and microRNA-221 as potential biomarkers

for cerebrovascular disease. *J Vasc Res* 2013;50(4):346–354. doi:10.1159/000351767

57. Sepramaniam S, Tan JR, Tan KS, DeSilva DA, Tavintharan S, Woon FP et al. Circulating microRNAs as biomarkers of acute stroke. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):1418–1432. doi:10.3390/ijms15011418

58. Jickling GC, Ander BP, Zhan XD, Noblett B, Stamova B, Liu D. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. *PLoS One*. 2014;9(6): 99283. doi:10.1371/journal.pone.0099283

59. Wang W, Sun G, Zhang L, Shi L, Zeng Y. Circulating microRNAs as novel potential biomarkers for early diagnosis of acute stroke in humans. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(10):2607–2613. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.002

60. Wu J, Du K, Lu X. Elevated expressions of serum miR-15a, miR-16, and miR-17–5p are associated with acute ischemic stroke. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21071–21079.

61. Kim JM, Jung KH, Chu K, Lee ST, Ban J, Moon J. et al. Atherosclerosis-related circulating MicroRNAs as a predictor of stroke recurrence. *Transl Stroke Res*. 2015;6(3):191–197. doi.org/10.1007/s12975-015-0390-1.

62. Ji Q, Ji Y, Peng J, Zhou X, Chen X, Zhao H et al. Increased brain-specific miR-9 and miR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163645. doi:10.1371/journal.pone.0163645

63. Chen Y, Song Y, Huang J, Qu M, Zhang Y, Geng J et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2017;8:57. doi:10.3389/fneur.2017.00057

64. Wang Y, Ma Z, Kan P, Zhang B. The diagnostic value of serum miRNA-221–3p, miRNA-382–5p and miRNA-4271 in ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(5):1055–1060. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.019

65. Chen Z, Wang K, Huang J, Zheng G, Lv Y, Luo N. et al. Upregulated serum MiR-146b serves as a biomarker for acute ischemic stroke. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):397–405. doi:10.1159/000486916

Информация об авторах

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, заведующая НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Панина Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Head, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department

of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Elena B. Panina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Tat'yana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.155.25:616.12-008.331

Опыт сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции гемореологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией

М. Л. Пospelова¹, В. А. Сорокоумов²,

Т. М. Алексеева¹, Н. Е. Иванова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексеева Татьяна Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–06.
E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
05.12.17 и принята к печати 03.08.18.

Резюме

Цель исследования — изучить возможности комплексного лечения (ацетилсалициловая кислота, гирудотерапия, фитотерапия) нарушений функциональной активности тромбоцитов у пациентов с гипертонической энцефалопатией. **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное исследование, включавшее 25 пациентов с гипертонической энцефалопатией и с исходными нарушениями функциональной активности тромбоцитов, на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. На фоне продолжающейся аспириновой терапии проводили курс гирудотерапии, состоящий из 10 сеансов (2,5 месяца) по собственному патенту РФ № 2327494 и одновременно курс фитотерапии (настояем поликомпонентного сбора) в течение 2,5 месяцев по собственному патенту РФ № 2542423. В качестве конечной точки использована суррогатная — функциональная активность тромбоцитов, исследованная при фазово-контрастной микроскопии в начале и после завершения комплексного лечения. **Результаты.** Исходно у 25 больных гипертонической энцефалопатией на фоне приема ацетилсалициловой кислоты отмечались патологические изменения в показателях функциональной активности тромбоцитов: снижение количества интактных форм тромбоцитов — дискоцитов у 9 больных; увеличение активированных клеток, на поверхности которых появляются отростки, — дискоэхиноцитов — у 18 человек; увеличение суммы активных форм у 17 больных; числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, — у 15 больных; числа малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов — у 13 больных; больших — у 2 пациентов. После добавления к терапии ацетилсалициловой кислотой курса гирудотерапии и фитотерапии полная нормализация всех показателей функциональной активности тромбоцитов была достигнута у 11 из 25 больных, частичная — у 12. **Заключение.** Комплексный подход, включающий в себя как медикаментозное лечение (продолжающийся прием ацетилсалициловой кислоты), так и курс гирудо- и фитотерапии, положительно влиял на показатели внутрисосудистой активности тромбоцитов у пациентов с гипертонической энцефалопатией. Возрастало количество интактных форм тромбоцитов, снижалось содержание ранних и поздних активных форм (дискоэхиноцитов, сфероэхиноцитов и биполярных клеток), а также количество тромбоцитов, вовлечен-

ных в агрегаты, число малых агрегатов. Подобный мультимодальный подход оправдан в ситуациях аспиринорезистентности, высокого риска первичного и повторного сосудистого события. Метод безопасен и хорошо переносится пациентами.

Ключевые слова: внутрисосудистая активность тромбоцитов, гипертоническая энцефалопатия, аспиринотерапия, гирудотерапия, фитотерапия

Для цитирования: Поспелова М.Л., Сорокоумов В.А., Алексеева Т.М., Иванова Н.Е. Опыт сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции гемореологических нарушений у пациентов с гипертонической энцефалопатией. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):531–537. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-531-537

Combination of pharmacological and non-pharmacological approaches in patients with hypertensive encephalopathy and hemorheological disorders

M. L. Pospelova¹, V. A. Sorokoumov²,
T. M. Alekseeva¹, N. E. Ivanova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatyana M. Alekseeva,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702–37–06.
E-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Received 5 December 2017;
accepted 3 August 2018.

Abstract

Objective. To study the impact of complex treatment (acetylsalicylic acid, hirudotherapy, phytotherapy) on the functional activity of thrombocytes in patients with hypertensive encephalopathy. **Design and methods.** An open prospective study included 25 patients with hypertensive encephalopathy and dysfunction of thrombocytes activity. All patients took acetylsalicylic acid. A simultaneous course of hirudotherapy (10 sessions, 2,5 months; own patent of the Russian Federation № 2327494) and a course of phytotherapy (polycomponent infusion, for 2,5 months; own patent of the Russian Federation № 2542423) were conducted. Functional activity of thrombocytes was studied by the phase contrast microscope at baseline and after the treatment was completed. **Results.** Initially, 25 patients with hypertensive encephalopathy showed abnormal platelet functional activity in the presence of acetylsalicylic acid: a decrease in the number of intact platelets — discocytes in 9 patients; increased number of activated cells with discoquinocyte sprouts on the surface — in 18 people; active forms in 17 patients; platelet aggregates — in 15 patients; increased number of small aggregates per 100 free thrombocytes — 13 patients; large aggregates — in 2 patients. After hirudotherapy and herbal medicine were applied in addition to acetylsalicylic acid, complete normalization of platelet functional activity was achieved in 11 of 25 patients, and partial normalization — in 12 subjects. **Conclusions.** The complex approach, including both drug treatment (acetylsalicylic acid) and the course of hirudotherapy and phytotherapy showed a positive impact on the intravascular platelet activity in patients with hypertensive encephalopathy and initial disturbances of the platelet functional activity. As a result, the number of intact forms of platelets increased, the number of early and late active forms (discoquinocytes, spherocinocytes and bipolar cells) decreased. Also the number of platelet aggregates and small aggregates

reduced. Such a multimodal approach can be implemented in aspirin resistance, a high risk of primary and recurrent vascular events. The method is safe and well tolerated by patients.

Key words: intravascular platelet activity, hypertensive encephalopathy, aspirin therapy, hirudotherapy, phytotherapy

For citation: Pospelova ML, Sorokoumov VA, Alekseeva TM, Ivanova NE. Combination of pharmacological and non-pharmacological approaches in patients with hypertensive encephalopathy and hemorheological disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):531–537. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-531-537

Введение

Нарушение реологических процессов в сторону повышения свертываемости крови и нарастания процессов тромбообразования является одним из значимых патогенетических механизмов, приводящих к развитию острых нарушений мозгового кровообращения и прогрессированию хронических нарушений кровообращения в мозге [1]. Стандартом лечения является назначение антиагрегантной терапии для прекращения тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. При этом, несмотря на наличие большого ряда антитромбоцитарных средств, эффективность антиагрегантов не всегда достаточна. Так, эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50 % и более от исходного уровня) при помощи аспирина отмечается лишь в половине случаев, а у 20 % пациентов возможен даже парадоксальный проагрегантный эффект [2]. Частота распространенности резистентности к аспирину достигает 40 %, при этом до 75 % сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспиринотерапии. Причинами высокой встречаемости пониженной чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте у больных с хронической ишемией головного мозга могут быть: высокая степень внутрисосудистой интенсивности свертывания крови, низкая активность эндогенных антикоагулянтов, высокая индуцированная агрегация тромбоцитов (на ристоцетин, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ)), гипертриглицеридемия и высокое содержание липопротеинов очень низкой плотности [3].

Всемирная организация здравоохранения считает одним из приоритетных направлений медицины XXI века исследование и внедрение в практику наиболее эффективных натуротерапевтических методов [4]. Известно, что подавляющее большинство растений содержит саму салициловую (то есть ивовую, ива — *Salix*) кислоту и ее производные. В наибольшем количестве они содержатся в таких растениях, как виды ивы, лабазника, пиона, лист и ветви (менее — плоды) малины обыкновенной [4]. Салицилаты растений в определенном количестве связаны с полимерными носителями — полисахаридами, поэтому никогда не вызывают осложнений,

присущих терапии синтетическим веществом — ацетилсалициловой кислотой. При этом препараты из этих растений могут предотвращать токсикодистрофические поражения, вызванные аспирином и другими нестероидными противовоспалительными средствами [5]. Наряду с антиагрегантной (манжетка, горечавка) возможно проведение фитотерапии с умеренной антикоагулянтной активностью. С этой целью используется донник белый, из которого и был выделен первый антикоагулянт, димер кумарина — дикумарин, положивший начало синтезу непрямым антикоагулянтам [6].

Китайскими исследователями проводятся работы по изучению способности фитотерапии корректировать нарушения реологических свойств плазмы крови пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. В проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность лекарственных растений китайской традиционной медицины в отношении плазменного, тромбоцитарного гемостаза, системы фибринолиза у пациентов с кардиологическими и цереброваскулярными заболеваниями [7, 8].

При длительном парентеральном введении (7–10 дней) применение прямого антикоагулянта гепарина приводит к выработке антител к нему, способных разрушать тромбоциты и вызывать их агрегацию, что влечет за собой геморрагический синдром, тромбоцитопению и, как следствие, кровотечения и тромбозы. Общепринято мнение, что рекомбинантный гирудин является альтернативной антикоагуляцией у больных тромбоцитопенией II типа, индуцированной гепарином.

Гирудин высокоспецифичен в отношении ингибирования фермента тромбина. В настоящее время не обнаружено в организме человека или животных субстратов, ингибиторов или рецепторов, сродство к которым для тромбина было бы соизмеримо с его сродством к гирудину (константа диссоциации $6,3 \times 10^{-13}$). Подробно изучено влияние пиявочного секрета на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза в виде подавления патологической адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибирования внутреннего пути плазменного гемостаза, разрушения фи-

брина. Описано защитное противотромботическое действие, при этом осуществляется лизис уже сформированного тромба [9].

Поэтому **целью** нашей работы стали изучение возможности комплексного лечения (медикаментозного и немедикаментозного) нарушений функциональной активности тромбоцитов у больных гипертонической энцефалопатией и оценка безопасности подобной комбинированной терапии.

Материалы и методы

В исследование включили 25 пациентов в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст $59 \pm 2,4$ года, 15 женщин и 10 мужчин) с документированным диагнозом (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — лейкоареоз вокруг передних рогов; небольшие постинфарктные (немые) кисты в области белого вещества полушарий, подкорковых узлов, зрительного бугра, основания варолиева моста, мозжечка; гидроцефалия) и с нарушениями функциональной активности тромбоцитов. Части пациентов (10 человек) была выполнена КТ головного мозга, где не обнаружено патологических образований. Давность заболевания составила 0,5–13 лет. Основным этиологическим фактором развития заболевания была артериальная гипертензия. Все пациенты получали адекватную антигипертензивную терапию и препараты ацетилсалициловой кислоты в средних терапевтических дозах, не менее 75 мг в сутки в течение последних двух месяцев от начала исследования.

Особый интерес представляло изучение наиболее ранних, трудно выявляемых стадий тромботического процесса, а именно — фазы изменения формы клеток и образования первичных внутрисосудистых агрегатов. С этой целью проводили морфофункциональную оценку тромбоцитов при фазово-контрастной микроскопии [10]. Характерное изменение формы при индукции гемостатических реакций кровяных пластинок отражает определенные процессы их внутренней ультраструктурной и биохимической перестройки. При этом развивается типичная последовательность изменений: от формы интактного тромбоцита — дискоцита к активированным клеткам — дискоэхиноциту (дискоцит, у которого на поверхности появляются отростки) и далее к сфероциту или сфероэхиноциту. Помимо оценки формы тромбоцита, производили подсчет агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов. Для облегчения анализа распределительной агрегатогаммы полученные результаты могут быть суммированы в виде двух величин: 1) числа агрегатов малого размера, содержащих по 2–3 тромбоцита, и 2) числа агре-

гатов среднего и большого размера, содержащих по 4 и более тромбоцитов. Идентифицировали формы тромбоцита и подсчитывали количество агрегатов разного размера, приходящихся на 100 свободных тромбоцитов. Все эти показатели оценивали практически в интактной венозной крови (отдельно оценивали реакцию свертывающей системы крови непосредственно на сам процесс забора крови).

Гирудотерапию (10 сеансов — 2 раза в неделю) проводили по запатентованному нами способу (патент РФ № 2327494). Наиболее частые точки при- ставки: затылочная зона, шейный, поясничный, крестцовый отделы позвоночника (паравертебрально), сосцевидные отростки, копчик (в ягодичной складке), область печени, селезенки, сердца, вокруг пупка.

Одновременно с проведением гирудотерапии в течение 2,5 месяцев пациентам проводили курс фитотерапии настоем поликомпонентного сбора лекарственных растений, запатентованным нами (патент РФ № 2542423). Антиагрегантные свойства представленного сбора подтверждены нами клинически [11] и определяются среди прочего содержанием в них салицилатов (ива, лабазник, пион, тмин, череда). Донник оказывает умеренное антикоагулянтное действие. Все растения нетоксичны и детоксикационны [6].

Все результаты были объединены в электронную таблицу. Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS v. 12 (LEAD Technologies Inc. Chicago, IL, USA). Статистическую обработку проводили с использованием парного критерия Вилкоксона (W) как адекватного, учитывающего динамику у каждого конкретного пациента показателя.

Результаты

До начала исследования у всех 25 больных гипертонической энцефалопатией на фоне приема ацетилсалициловой кислоты отмечались патологические изменения в показателях функциональной активности тромбоцитов: снижение количества интактных форм тромбоцитов — дискоцитов у 9 больных; увеличение активированных клеток, на поверхности которых появляются отростки, — дискоэхиноцитов — у 18 человек; увеличение суммы активных форм у 17 больных; числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, — у 15 больных; числа малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов — у 13 больных; больших — у 2 пациентов. После добавления к терапии ацетилсалициловой кислотой курса гирудотерапии и фитотерапии полная нормализация всех показателей функцио-

Таблица

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
ПОСЛЕ КУРСА ГИРУДОТЕРАПИИ И ФИТОТЕРАПИИ (n = 25) (M + m)**

Показатель	До лечения	После гирудотерапии	Нормальные показатели
Дискоциты, %	81,15 ± 0,99	83,39 ± 1,14	81,5–91,6
Дискоэхиноциты, %	16,7 ± 0,66	12,83 ± 0,57 **	5,4–14,2
Сумма активных форм тромбоцитов, %	18,15 ± 0,64	14,72 ± 0,81 *	7,9–17,7
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	11,21 ± 0,82	6,12 ± 0,36 ***	6,1–7,4
Число малых агрегатов	5,33 ± 0,46	2,94 ± 0,26 ***	1,80–3,90

Примечание: *, **, *** — различия до и после лечения значимы по критерию W (Вилкоксона) при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно.

нальной активности тромбоцитов была достигнута у 11 из 25 больных, частичная — у 12 (табл.).

При оценке переносимости и безопасности проводимой терапии каких-либо геморрагических событий за время лечения (геморрагические острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияния в сетчатку, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, геморрой, носовые, маточные кровотечения) не было отмечено.

Для иллюстрации приводим клинический случай.

Больная К., 50 лет, обратилась с жалобами на практически постоянные ноющие, распирающие головные боли, преимущественно лобно-теменно-затылочной локализации, на фоне которых возникают приступы интенсивной головной боли, иногда с тошнотой, чаще при психоэмоциональных провокациях. Отмечает метеозависимость приступов головных болей, эпизоды повышения артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст. Эмоционально неустойчива, раздражительна, плаксива, тревожна. Отмечает повышенную утомляемость. Из анамнеза: постоянные головные боли беспокоят около 2 лет, приступообразные головные боли появились около полугода назад, когда стало подниматься АД. С этого же времени беспокоят зрительные нарушения, отмечает повышенную утомляемость, снижение переносимости эмоциональных нагрузок. Постоянно принимает до 5 таблеток анальгетических препаратов в сутки, которые дают временный эффект, при подъеме АД принимает эналаприл, в последние 3 месяца — кардиомагнил в дозе 75 мг в сутки. При осмотре: анизорефлексия глубоких рефлексов $D > S$. При оценке тревоги по шкале Цунга — 0,49 балла (максимально — 1), депрессии по шкале Бека — 24 балла (умеренная депрессия). В биохимическом анализе крови — повышение уровня общего холестерина крови (6,31 ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности (4,92 ммоль/л), индекса атерогенности — 4,62.

Показатели коагулограммы в пределах нормы. Функциональная активность тромбоцитов изменена в сторону повышения содержания активных форм тромбоцитов и агрегатов: содержание дискоцитов в норме (84%), повышено содержание дискоэхиноцитов — 19,5% (норма 5,4–14,2). Повышены сумма активных форм тромбоцитов до 22,9% (норма 7,9–17,7) и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, — 11,3% (норма 6,1–7,4), число малых агрегатов также превышает норму — 8,0 (норма 1,80–3,90). При доплерографии экстра- и интракраниальных артерий гемодинамически значимых стенозов нет, снижена вазомоторная реактивность на вазоконстрикцию по обеим средним артериям мозга (1,15). Компьютерная томография головного мозга патологических образований не выявила. По данным МРТ головного мозга, обнаружен лейкоареоз вокруг передних рогов, постинфарктные (немые) кисты в области основания варолиева моста (до 5–6 мм). Дуплексное сканирование артерий шеи значимой патологии не выявило. Диагноз: гипертоническая энцефалопатия. Проведен курс гирудотерапии из 10 процедур и курс фитотерапии запатентованным нами сбором.

После лечения пациентка отметила значительное улучшение самочувствия. Исчезли постоянные, ноющие головные боли, появилось ощущение «светлой, легкой» головы. Приступообразные, интенсивные головные боли стали реже и лучше купируются анальгетиками. В 5 раз уменьшилась доза анальгетических препаратов, отмечено повышение их эффективности. За время лечения зарегистрирован лишь один подъем АД до 140/85 мм рт. ст., который быстро купировался самостоятельно. Эмоционально пациентка стала более уравновешенной. При повторном осмотре: сохраняется анизорефлексия глубоких рефлексов $D > S$. Более чем в два раза снизились показатели тревоги (0,23 балла по шкале Цунга) и депрессии (8 баллов по шкале Бека) до уровня, соответствующего отсутствию

тревоги и депрессии. По данным липидограммы, уровень общего холестерина крови (6,14 ммоль/л), холестерина липопротеинов низкой плотности (4,87 ммоль/л), индекс атерогенности (4,44) сохранялись повышенными. Показатели коагулограммы в пределах нормы. Функциональная активность тромбоцитов полностью нормализовалась. При повторной доплерографии отмечалась нормализация вазомоторного резерва на вазодилатацию (1,25).

В данном случае был достигнут положительный результат в лечении хронической головной боли, в улучшении эмоционального состояния пациентки. Нормализовались АД, функциональная активность тромбоцитов и вазомоторный резерв мозга. Нежелательных явлений на фоне проводимой терапии отмечено не было.

Обсуждение

Данные о состоянии тромбоцитарного звена коагуляции на фоне гирудотерапии достаточно сходны и описывают положительный эффект: слюна медицинской пиявки, попадая в кровь больного острым ишемическим инсультом, ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулированную АДФ и адреналином [12].

Известны лекарственные растения, влияющие на реологические свойства крови, обладающие к тому же вазопротективными, антигипоксантами свойствами, применение которых будет оказывать комплексное, сочетанное влияние на патогенетические звенья ишемии головного мозга и в целом церебропротективное влияние [13].

Нами ранее изучено влияние гирудотерапии на показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов ангионеврологического профиля, включая гипертоническую энцефалопатию. Отмечено положительное влияние гирудотерапии у пациентов с исходным повышением внутрисосудистой активации тромбоцитов, вне зависимости от тяжести цереброваскулярного заболевания [14], но не всегда приводившее к нормализации тромбоцитарных показателей. Поэтому представляло интерес добавить к курсу гирудотерапии фитотерапию лекарственными растениями, с доказанными антиагрегантными свойствами. В настоящее время не изучен вопрос влияния фитотерапии и комбинации гирудотерапии и фитотерапии на самый ранний этап тромбообразования у пациентов с гипертонической энцефалопатией. В рамках этого пилотного исследования нами впервые были изучены влияние и безопасность сочетания двух методов комPLEMENTАРНОЙ МЕДИЦИНЫ (гирудотерапии и фитотерапии) с ацетилсалициловой кислотой (при ее исходной неэффективности) у пациентов с гипертонической

болезнью и с повышением внутрисосудистой активности тромбоцитов, и показан позитивный эффект такого лечения.

Конечно, представляет интерес рандомизированное контролируемое исследование применения методов гирудотерапии и фитотерапии в клинике. Но есть определенные трудности в проведении подобных исследований: гирудотерапию проводят чаще всего в коммерческих центрах, что ведет к невозможности набора контрольной группы без включения гирудотерапии; каждый врач, использующий гирудотерапию, проводит ее индивидуально, основываясь на собственном опыте. Тем не менее в последние годы отмечается возрастание интереса к методам фито- и гирудотерапии при лечении различных заболеваний, в том числе сопровождающихся нарушениями реологических свойств крови, что может привести к сближению этих методов комPLEMENTАРНОЙ МЕДИЦИНЫ с методологическим аппаратом медицины доказательной, и, как следствие, возможно, приведет к вхождению гирудотерапии и фитотерапии в число официальных медицинских технологий лечения нарушения реологии крови.

Заключение

Комплексный подход, включающий в себя как медикаментозное лечение (прием ацетилсалициловой кислоты), так и курс гирудотерапии (10 сеансов), курс фитотерапии (настоем поликомпонентного сбора), положительно влиял на показатели внутрисосудистой активности тромбоцитов у пациентов с гипертонической энцефалопатией: возрастало количество интактных форм тромбоцитов, снижалось содержание ранних и поздних активных форм (дискоэритроцитов, сфероэритроцитов и биполярных клеток), а также количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, число малых агрегатов. Метод безопасен и хорошо переносится пациентами. Подобный мультимодальный подход оправдан в ситуациях аспиринорезистентности, высокого риска первичного и повторного сосудистого события.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, ведущему научному сотруднику ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» РАН Барнаулову О. Д. / We thank O. D. Barnaulov, MD, PhD, DSc, the Leading Researcher at the Bekhterev Institute of the Human Brain.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. Церебральный инсульт. Справочник поликлинического врача. 2015;1:44–45. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Cerebral stroke. Reference book of the polyclinic doctor. 2015;1:44–45. In Russian].
2. Суслина З. А., Танащян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Медицинская книга, 2005. 248 с. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. M.: Meditsinskaya Kniga, 2005. p 248. In Russian].
3. Мазур Н. А., Ломоносова А. А., Золозова Е. А. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Российский кардиологический журнал. 2012;4:82–86. [Mazur NA, Lomonosov AA, Zolozova EA. Possibilities of correction of high residual reactivity of platelets on therapy with desaggregants. Russ J Cardiol. 2012;4:82–86. In Russian].
4. Чен М. Выступление на конгрессе ВОЗ по народной медицине. Практическая фитотерапия. 2008;4:43–48. [Chen M. Speech at the WHO Congress on Traditional Medicine. Prakticheskaya Fitoterapiya = Practical Phytotherapy. 2008;4:43–48. In Russian].
5. Титенков И. В. Фармакологический эффект растительных салицилатов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Клиническая фармакология и терапия. 2012;21(4):59–63. [Titenkov IV. Pharmacological effect of plant salicylates on vascular-platelet hemostasis. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 2012;21(4):59–63. In Russian].
6. Барнаулов О. Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений. СПб.: Политехника, 2007. 409 с. [Barnaulov OD. Detoxification herbal medicine or antipoison properties of medicinal plants. SPb: Politekhnik, 2007, p. 409. In Russian].
7. Zhang RJ, You C, Cai BW. Effect of compound Salvia injection on blood coagulation in patients with traumatic cerebral infarction. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2004;24(10):882–884.
8. Zhang XW, Zhang MZ. Effect of tongguan capsule on coagulant and fibrinolysis system in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2004;24(12):1065–1068.
9. Басанова А. В., Завалова Л. Л., Баскова И. П. Регуляторы тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза из кровососущих. Биохимия. 2002;67(1):167–176. [Basanova AV, Zavalova LL, Baskova IP. Regulators of thrombocyte-vascular and plasma links of hemostasis from bloodsuckers. Biochemistry. 2002;67(1):167–176. In Russian].
10. Шитикова А. С., Тарковская Л. Р., Каргин В. Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике. Клиническая и лабораторная диагностика. 1997;23–4(2):33–35. [Shitikova AS, Tarkovskaya LR, Kargin VD. The method of defining intravascular platelet activation and its significance in clinical practice. Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika = Clinical and Laboratory Diagnostics. 1997;23–4(2):33–35. In Russian].
11. Пospelova М. Л., Барнаулов О. Д. Значение фитотерапии при вторичной профилактике ишемических инсультов. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011;9(4):47–53. [Pospelova ML, Barnaulov OD. Value of phytotherapy in secondary prevention of ischemic strokes. Obzory po Klinicheskoy i Laboratornoy Diagnostike = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2011;9(4):47–53. In Russian].
12. Копыртаева Н. Н., Гржибовский А. М., Каусова Г. К., Жернов В. А., Калматаева Ж. А. Гирудотерапия при болезнях системы кровообращения. Экология человека. 2015;6:57–64. [Konyrtayeva NN, Grzhibovsky AM, Kausova GK, Zhernov VA, Kalmataeva ZA. Hirudotherapy in cardiovascular diseases. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2015;6:57–64. In Russian].
13. Намсараева Г. Т., Николаев С. М. Фитотерапия начальных форм хронической недостаточности мозгового кровообращения. Улан-Удэ: Медицинская книга, 2003. 176 с. [Namsaraeva GT, Nikolaev SM. Phytotherapy in initial forms of chronic cerebrovascular insufficiency in Ulan-Ude: Meditsinskaya Kniga, 2003. 176 p. In Russian].
14. Pospelova ML, Barnaulov OD. Effects of hirudotherapy on intravascular thrombosis activation in different groups of patients with cerebrovascular pathologies. Aktualnosti iz Neurologije, Psihijatrije i Granicnih Podrucja. 2010;18(3):27–32.

Информация об авторах

Пospelova Мария Львовна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургии сосудов головного мозга ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сорокоумов Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванова Наталия Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Maria L. Pospelova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Cerebrovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor A. Sorokoumov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Tatyana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia E. Ivanova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Scientific Department, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.44:616.12-008.331

Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией

Н. О. Савчук, Т. А. Кожанова, Е. А. Савчук,
А. А. Гагарина, А. И. Гордиенко,
Н. В. Химич, А. В. Ушаков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Контактная информация:

Савчук Никита Олегович,
ФГАОУ ВО
«КФУ им. В. И. Вернадского»,
пр. Академика Вернадского, д. 4,
Симферополь, Республика Крым,
Россия, 295007.
E-mail: SavchukNO@gmail.com

Статья поступила в редакцию
05.05.18 и принята к печати 18.10.18.

Резюме

Цель исследования — провести сравнительный анализ изменений структурно-функциональных характеристик сердца, клинической выраженности сердечной недостаточности (СН) и уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (МНП) (NT-proBNP) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с различными вариантами дисфункции щитовидной железы (ЩЖ). **Материалы и методы.** Обследован 101 пациент: 40 человек с АГ в сочетании с гипотиреозом; 39 — с АГ в сочетании с тиреотоксикозом; 22 — с АГ без дисфункции ЩЖ. Контрольную группу составили 20 человек без сердечно-сосудистой патологии и дисфункции ЩЖ. У всех исследуемых изучались основные структурные и функциональные параметры сердца, клиническая выраженность СН, сывороточные уровни NT-proBNP. **Результаты.** У больных с нарушением функции ЩЖ СН выявлялась чаще по сравнению с группой АГ без дисфункции ЩЖ. При этом пациенты с гипотиреозом характеризовались более высокими стадией и функциональным классом СН по сравнению с группой гипертиреоза. В группе АГ с гипотиреозом регистрировалось увеличение толщины стенок левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с уменьшением соотношения Е/А по трансмитральному кровотоку, тогда как у пациентов с АГ и гипертиреозом было выявлено увеличение размера полости ЛЖ, а также значительное повышение уровня NT-proBNP в крови. **Заключение.** При АГ в сочетании с гипертиреозом ремоделирование миокарда проявляется преобладанием дилатации ЛЖ, тогда как у больных АГ с гипотиреозом преобладает гипертрофия миокарда ЛЖ в сочетании с его диастолической дисфункцией. Гипертиреоз при этом ассоциируется с повышением уровня N-концевого фрагмента МНП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, гипертиреоз, сердечно-сосудистая система, ремоделирование сердца, мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность

Для цитирования: Савчук Н. О., Кожанова Т. А., Савчук Е. А., Гагарина А. А., Гордиенко А. И., Химич Н. В., Ушаков А. В. Влияние различных вариантов дисфункции щитовидной железы на характер ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):538–547. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547

Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction

N. O. Savchuk, T. A. Kozhanova, E. A. Savchuk,
A. A. Gagarina, A. I. Gordienko,
N. V. Khimich, A. V. Ushakov
Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky,
Simferopol, Russia

Corresponding author:

Nikita O. Savchuk, Crimean Federal
University named after V. I. Vernadsky,
Academician Vernadskiy avenue,
Simferopol, Republic of Crimea,
295007 Russia.
E-mail: SavchukNO@gmail.com

Received 5 May 2018;
accepted 18 October 2018.

Abstract

Objective. To analyze the changes in the structural and functional characteristics of the heart, clinical severity of heart failure (HF) and the levels of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with arterial hypertension (HTN) and various forms of the thyroid dysfunction (TD). **Design and methods.** The total of 101 HTN patients were included in the study: 40 with hypothyroidism; 39 — with hyperthyroidism, 22 — without any TD. Control group consisted of 20 persons without any cardiovascular pathology and TD. Basic structural and functional parameters of the heart, serum levels of NT-proBNP were studied. **Results.** In patients with TD, HF was revealed significantly more often than in the group of AH without TD. There with patients with hypothyroidism had higher, HF functional class compared to the group of hyperthyroidism. In the group of HTN with hypothyroidism left ventricular (LV) hypertrophy and decrease of E/A ratio were observed, whereas patients with HTN and hyperthyroidism were characterized by LV dilatation and by a significant increase of serum NT-proBNP level. **Conclusions.** In HTN patients with hyperthyroidism cardiac remodeling is characterized by the prevalence of LV dilatation, whereas in hypothyroidism LV hypertrophy with LV diastolic dysfunction dominate. Hyperthyroidism is also associated with increased NT-proBNP serum levels.

Key words: arterial hypertension, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiovascular system, heart remodeling, brain natriuretic peptide, heart failure

For citation: Savchuk NO, Kozhanova TA, Savchuk EA, Gagarina AA, Gordienko AI, Khimich NV, Ushakov AV. Cardiac remodeling hypertensive patients with different forms of thyroid dysfunction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):538–547. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-538-547

Введение

Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) относится к наиболее распространенным заболеваниям среди эндокринной патологии [1, 2]. Общая распространенность гипотиреоза и тиреотоксикоза различного генеза в популяции составляет 2–4%, субклинических их форм — 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В группе женщин старше 50 лет распространенность тиреоидной патологии может достигать 12% и более [3–5].

Как недостаток, так и избыток гормонов ЩЖ негативно сказывается на деятельности всех органов и систем [1, 3, 4]. Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) занимает ведущее место в клинике тиреоидных заболеваний. Признаки сердечно-сосудистых нарушений обнаруживают у 80% больных гипотиреозом и у 85% с тиреотоксикозом [5]. Дефицит тиреоидных гормонов в организме способствует развитию обменных нарушений, что приводит к структурным и функциональным

изменениям в миокарде и сосудах. Гипотиреоз и его субклинические формы признаны факторами риска ишемической болезни сердца, что связано с липидными, коагуляционными, микроциркуляторными изменениями, которые наблюдаются при этой патологии. Данные литературы относительно влияния гипотиреоза на структурно-функциональное состояние миокарда противоречивы. Одни исследования сообщают о развитии концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), однако связывают ее с избыточной массой тела пациентов, а также с повышением артериального давления (АД) [4]. Другие исследователи, подтверждая увеличение массы миокарда у больных гипотиреозом, отмечают, что гипертрофия ЛЖ является обратимой с достижением эутиреоидного статуса, и, в данном случае, вероятно, связана не только с ростом мышечных волокон, но и с интерстициальным отеком миокарда [1].

Гипертиреоз, в свою очередь, ассоциирован с увеличением влияния симпатического и угнетением парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердце [6, 7]. Отклонения, возникающие в результате этих процессов, приводят к гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям, проявляющимся в формировании гиперкинетического варианта кровообращения, снижении толерантности к физической нагрузке и, в случае тяжелого течения заболевания, — к развитию тиреотоксического сердца — вторичной кардиомиопатии, проявляющейся выраженной структурной и функциональной перестройкой сердца и тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Большая часть исследований сообщает о развитии гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с тиреотоксикозом [3, 8–10]. Другие исследователи отмечают, что характер ремоделирования миокарда у таких пациентов зависит от нескольких факторов, в частности, от длительности гипертиреоза и степени его тяжести. Так, Р. М. Osuna констатирует, что если на начальных этапах дисметаболическая кардиомиопатия принимает гипертрофический характер, то у нелеченых пациентов может развиваться дилатация полостей сердца, в первую очередь — полости ЛЖ [2].

Изменения в регуляции деятельности ССС, вызванные недостатком или избытком гормонов ЩЖ, отражаются и на уровне АД. Нарушение функционирования комплекса интима-медиа, а также изменения активности вегетативной нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушения водно-электролитного баланса приводят к развитию артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с дисфункцией ЩЖ, а при наличии изначально-

но имеющейся АГ могут оказывать существенное влияние на ее течение [4, 6].

Одним из маркеров нарушений в деятельности ССС является мозговой натрийуретический пептид (МНП) — специфический белок, вырабатывающийся в кардиомиоцитах желудочков в ответ на растяжение миокарда. Литературные данные об уровне его N-концевого предшественника (NT-proBNP) (а в клинической практике чаще всего определяют уровни именно этой молекулы из-за более высокой стабильности вне организма) при патологии ЩЖ довольно противоречивы, что свидетельствует о целесообразности проведения дальнейшего изучения этого вопроса [11–13]. При этом в одном исследовании было показано, что повышенный уровень Т4 ассоциирован с ростом уровня МНП в плазме крови пациентов с гипертиреозом независимо от наличия кардиоваскулярной патологии, и было сделано предположение о прямом влиянии гормонов ЩЖ на синтез МНП [12].

Таким образом, учитывая вышеизложенное, нарушения функции ЩЖ стоит отнести к факторам риска сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на то, что в настоящее время выполняются многочисленные исследования роли различных маркеров риска кардиоваскулярной патологии, значительная часть вопросов по сердечно-сосудистым аспектам тиреоидной дисфункции еще не освещена. Углубленное комплексное изучение тиреогенных сердечно-сосудистых нарушений будет способствовать более эффективному лечению этой группы пациентов.

Цель работы — провести сравнительный анализ изменений структурно-функциональных характеристик сердца, клинической выраженности СН и уровня МНП у больных АГ в сочетании с различными вариантами дисфункции ЩЖ.

Материалы и методы

В исследование включен 101 пациент в возрасте от 39 до 58 лет с АГ 1-й и 2-й степени, I и II стадии, из которых: 39 пациентов с АГ в сочетании с тиреотоксикозом (6 мужчин и 33 женщины, средний возраст $50,2 \pm 1,1$ года); 40 — в сочетании с гипотиреозом (8 мужчин и 32 женщины, средний возраст $52,6 \pm 0,6$ года); 22 пациента без нарушений функции ЩЖ (5 мужчин и 17 женщин, средний возраст $49,4 \pm 1,4$ года). Контрольную группу составили 20 человек без сердечно-сосудистой и тиреоидной патологии (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст $51,2 \pm 0,9$ года). Представленные группы значительно не различались по возрастно-половому составу, соотношению встречаемости степеней и стадий АГ.

Диагноз АГ устанавливался на основании критериев, приведенных в Российских рекомендациях (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению АГ 2010 года [14]. Длительность АГ составляла от 4 до 7 лет, значимо не различалась между группами обследованных пациентов и составила в среднем: в группе с гипертиреозом и АГ $5,47 \pm 3,54$ года; в группе с гипотиреозом и АГ — $4,64 \pm 2,89$ года; в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $6,13 \pm 4,37$ года. У всех пациентов 1-й и 2-й групп диагноз АГ был установлен до появления клинических и лабораторных признаков дисфункции ЩЖ, что подтверждает изначально первичный характер АГ у всех обследованных больных.

Диагноз гипертиреоза и гипотиреоза устанавливался на основании данных клинического обследования и исследования гормонального статуса в соответствии с критериями Российской ассоциации эндокринологов и Американской тиреодологической ассоциации [15, 16].

Все пациенты с дисфункцией ЩЖ на момент обследования принимали L-тироксин при гипотиреозе и тиамазол при гипертиреозе. Продолжительность анамнеза нарушения функции ЩЖ составляла от 14 до 23 месяцев: при гипотиреозе в среднем $18,1 \pm 0,6$ месяца, при гипертиреозе в среднем $18,5 \pm 0,5$ месяца. На момент включения в исследование все пациенты имели клинически манифестные проявления дисфункции ЩЖ, требовавшие коррекции терапии. Пациенты с субклиническими формами дисфункции ЩЖ и с ее стойкой компенсацией в исследование не включались.

Все пациенты до включения в исследование принимали антигипертензивную терапию. Частота использования антигипертензивных препаратов различных классов между группами обследованных пациентов значимо не различалась. На момент включения в исследование все больные имели адекватный контроль АД по данным офисного измерения со средними показателями АД, не различавшимися между группами и составившими: в группе с АГ и гипертиреозом — $132,1 \pm 2,2 / 79,2 \pm 1,4$ мм рт. ст.; в группе с АГ и гипотиреозом — $130,1 \pm 2,4 / 84,9 \pm 2,5$ мм рт. ст.; в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $133,4 \pm 1,2 / 83,3 \pm 2,3$ мм рт. ст. Пациенты с неконтролируемой АГ в исследование не включались.

Критериями исключения из исследования являлись: установка диагноза АГ после развития патологии ЩЖ; вторичная АГ; сосудистые заболевания головного мозга (ишемический и геморрагический инсульты); ишемическая болезнь сердца; некоронарогенные заболевания сердца, не связанные с патологией ЩЖ; гемодинамически значимые пороки

сердца; сахарный диабет; хронический алкоголизм и наркомания; злокачественные новообразования; хроническая почечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; хроническая легочная недостаточность; воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения); беременность.

До включения в исследование все обследованные лица подписывали информированное согласие на проведение обследования и на использование их медико-демографических данных для обработки и анализа.

Структурно-функциональные показатели сердца исследовались методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате PhilipsHD 4000. Оценивали размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, размер правого желудочка (ПЖ). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по показателям трансмитрального кровотока с помощью доплера ЭхоКГ: времени изоволюмического расслабления (IVRT), максимальной скорости раннего диастолического потока E, скорости потока, обусловленного систолой предсердий A и их соотношению (E/A).

Концентрацию NT-proBNP в сыворотке крови исследуемых определяли методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (ВЕКТОР БЕСТ, Россия).

Для статистической обработки полученных данных использовались пакеты программ Microsoft Excel, STATISTICA 6. Все данные представлены в виде M (среднее значение) $\pm$ m (ошибка средней). Использовались методы непараметрической статистики. При сравнении нескольких групп сначала проводилось вычисление критерия Краскела–Уоллиса, затем группы попарно сопоставлялись при помощи вычисления критерия Манна–Уитни. Наличие различий между группами по бинарным показателям рассчитывалось с помощью точного критерия Фишера. Оценка связи между показателями рассчитывалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия и корреляции считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы отличались между собой показателями уровня гормонов ЩЖ. Так, тиреотропный гормон в среднем составлял в контрольной группе $1,94 \pm 0,09$ мкМЕ/мл, в группе с АГ и гипертиреозом — $0,03 \pm 0,01$ мкМЕ/мл, в груп-

пе с АГ и гипотиреозом — $17,40 \pm 4,09$ мкМЕ/мл, в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $2,00 \pm 0,20$ мкМЕ/мл. Уровень свободного Т4 распределялся следующим образом: в контрольной группе — $15,50 \pm 0,38$ пмоль/л, в группе с АГ и гипертиреозом — $58,89 \pm 13,25$ пмоль/л, в группе с АГ и гипотиреозом — $6,90 \pm 1,13$ пмоль/л, в группе с АГ без дисфункции ЩЖ — $16,90 \pm 0,54$ пмоль/л. Уровень тиреоидных гормонов у пациентов в состоянии дисфункции ЩЖ отличался от соответствующих показателей группы контроля и пациентов с изолированной АГ. Значимых различий по приведенным выше показателям между контролем и пациентами с АГ без нарушения функции ЩЖ выявлено не было.

Распределение пациентов обследованных групп по стадии СН и ее функциональному классу (ФК) представлено в таблице 1.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, регистрировалась нормальная ($> 50\%$) ФВ ЛЖ. У больных с нарушениями функции ЩЖ СН выявлялась существенно чаще по сравнению с группой с АГ без нарушения функции ЩЖ. При этом средний ФК СН в обеих группах пациентов с тиреоидной дисфункцией был значимо выше, чем в группе у больных АГ без патологии ЩЖ. Также в группе с гипотиреозом средний ФК СН был выше, чем в группе больных с гипертиреозом, однако различия не достигли статистической значимости. У больных с гипертиреозом чаще по сравнению с другими группами регистрировалась СН I стадии, у пациентов с гипотиреозом — СН IIА стадии. Ни у кого из исследуемых не выявлена СН IIБ и III стадий. При анализе ФК СН выявилось, что у па-

циентов с нарушениями функции ЩЖ одинаково часто диагностирован 2 ФК (что подтверждается наличием значимых различий с группой с АГ без тиреоидной дисфункции и отсутствием таковых между группами с тиреоидными патологиями). У пациентов с гипотиреозом достоверно чаще регистрировалось наличие 3 ФК СН по сравнению с остальными группами.

Сравнительный анализ структурных и функциональных параметров сердца, по данным ЭхоКГ, обнаружил значимые различия большинства показателей между больными с сочетанием АГ и дисфункции ЩЖ, группой больных с АГ без тиреоидной патологии, а также лицами контрольной группы (табл. 2).

В группе пациентов с сочетанием АГ и гипертиреоза было выявлено увеличение размеров ЛП по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженные отличия наблюдались по показателю КДР ЛЖ. Он был значимо выше у больных АГ и гипертиреозом по сравнению с остальными группами. Также в данной группе была зарегистрирована более низкая ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что у пациентов с АГ и гипертиреозом толщина стенок ЛЖ была меньше, чем в группе больных АГ без тиреоидной дисфункции (по толщине ЗСЛЖ).

У пациентов с АГ и гипотиреозом регистрировалась выраженная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. Оба показателя в среднем выходили за пределы нормы и были значительно выше по сравнению не только с группой АГ с гипертиреозом, но и превышали таковые у больных АГ без дисфункции ЩЖ и у группы контроля.

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Показатель	Группа с АГ и гипертиреозом (n = 39)	Группа с АГ и гипотиреозом (n = 40)	Группа с АГ (n = 22)
СН 0	12,8% p_{AG}	7,5% p_{AG}	50,0%
СН 1	87,2% p_{AG} $p_{Г}$	30,0% $p_{Г}$	50,0%
СН 2 А	12,8% $p_{Г}$	67,5% p_{AG} $p_{Г}$	0%
ФК 1	33,3%	22,5%	40,9%
ФК 2	61,5% p_{AG}	50,0% p_{AG}	9,1%
ФК 3	5,1% $p_{Г}$	27,5% p_{AG} $p_{Г}$	0%
ФК средний	$1,71 \pm 0,08$ p_{AG}	$2,05 \pm 0,11$ p_{AG}	$0,41 \pm 0,11$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; p_{AG} — статистическая значимость различий с группой с артериальной гипертензией ($p < 0,05$); $p_{Г}$ — статистическая значимость различий между группой с гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией и группой с гипертиреозом в сочетании с артериальной гипертензией ($p < 0,05$).

Таблица 2

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЦА В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа с гипертиреозом и АГ (n = 39)	Группа с гипотиреозом и АГ (n = 40)	Группа с АГ (n = 22)	Группа контроля (n = 20)
Аорта, см	2,97 ± 0,04	3,17 ± 0,05	3,12 ± 0,08	3,06 ± 0,06
ЛП, см	3,97 ± 0,09 p _к	4,05 ± 0,08 p _к p _{АГ}	3,71 ± 0,08	3,61 ± 0,04
КДР, см	5,35 ± 0,07 p _к p _{АГ} p _Г	4,99 ± 0,07	4,90 ± 0,05	4,82 ± 0,04
КСР, см	3,33 ± 0,08	3,26 ± 0,06	3,28 ± 0,07	3,31 ± 0,06
МЖП, см	0,92 ± 0,02 p _к p _Г	1,20 ± 0,04 p _{АГ} p _к p _Г	0,97 ± 0,03 p _к	0,82 ± 0,02
ЗСЛЖ, см	0,84 ± 0,02 p _{АГ} p _Г	1,11 ± 0,03 p _к p _{АГ}	0,95 ± 0,02 p _к	0,80 ± 0,02
ФВ, %	64,66 ± 0,85 p _к	64,94 ± 0,85 p _к	64,93 ± 0,87 p _к	69,80 ± 0,82
ПЖ, см	2,23 ± 0,05	2,37 ± 0,05 p _к	2,26 ± 0,07	2,15 ± 0,03
Е/А	1,23 ± 0,08 p _к	0,95 ± 0,07 p _к p _{АГ}	1,30 ± 0,05	1,51 ± 0,02
Е, см/с	0,78 ± 0,04 p _{АГ} p _Г	0,54 ± 0,03 p _к p _{АГ}	0,67 ± 0,03 p _к	0,86 ± 0,02
А, см/с	0,57 ± 0,01 p _{АГ}	0,57 ± 0,02	0,52 ± 0,02 p _к	0,57 ± 0,02
IVRT, см/с	90,32 ± 3,00 p _к p _Г	109,82 ± 2,19 p _к p _{АГ}	94,94 ± 1,54 p _к	72,35 ± 0,41
NT-proBNP, пг/мл	393,06 ± 120,51 p _к p _{АГ} p _Г	45,16 ± 6,81 p _к p _{АГ}	41,85 ± 4,04 p _к	18,14 ± 1,27

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; IVRT — время изоволюмического расслабления; NT-proBNP — предшественник N-концевого натрийуретического мозгового пептида; p_к — статистическая значимость различий с группой контроля (p < 0,05); p_{АГ} — статистическая значимость различий с группой с артериальной гипертензией без нарушения функции щитовидной железы (p < 0,05); p_Г — статистическая значимость различий между группой с гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией и группой с гипертиреозом в сочетании с артериальной гипертензией (p < 0,05).

При анализе других показателей ЭхоКГ у пациентов с АГ и гипотиреозом обращают на себя внимание достоверные различия с группой контроля и группой с АГ без тиреоидной дисфункции: большие размеры ЛП и ПЖ, снижение ФВ ЛЖ. Хотя данные показатели и не выходили за пределы нормы у большинства пациентов, по средним значениям они существенно отличались от показателей других групп.

При анализе показателей трансмитрального кровотока были выявлены следующие различия: регистрировались уменьшение соотношения Е/А и рост IVRT у всех пациентов с АГ вне зависимости от состояния функции ЩЖ по сравнению с группой контроля. Однако при сравнении групп между собой было выявлено, что у пациентов с гипотиреозом изменения носили более выраженный характер. Так, средние значения Е, Е/А были меньше допустимых границ нормы, а пик А и показатель IVRT в среднем превышали ее. Данные показатели отличались не только от контрольной группы, но и от группы с АГ без тиреоидной дисфункции, что позволяет говорить о более тяжелой диастолической дисфункции у пациентов с гипотиреозом. Это подтверждает и наличие достоверных различий по сравнению с пациентами с АГ и гипертиреозом.

При анализе уровней NT-pro-BNP в плазме крови обследованных было выявлено, что во всех группах пациентов с АГ вне зависимости от состояния функции ЩЖ он был значимо выше, чем в группе контроля. При этом данный показатель существенно превышал норму лишь в группе больных с АГ в сочетании с гипертиреозом. В данной группе он был значительно выше по сравнению с группой АГ и гипотиреоза (в 8,5 раза), группой АГ без тиреоидной дисфункции (в 9,2 раза), группой контроля (в 21,2 раза).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что продолжительность дисфункции ЩЖ коррелировала с размерами ЛП (r = 0,43; p < 0,05), КДР ЛЖ (r = 0,82; p < 0,05), ПЖ (r = 0,43; p < 0,05) у пациентов в состоянии гипертиреоза, и с МЖП (r = 0,89; p < 0,05), ЗСЛЖ (r = 0,59; p < 0,05), IVRT (r = 0,50; p < 0,05) у пациентов с гипотиреозом. Также следует отметить следующие корреляции, выявленные в группах пациентов с дисфункцией ЩЖ: уровня тиреотропного гормона с КДР ЛЖ (r = -0,37; p < 0,05), с МЖП (r = 0,46; p < 0,05), с ЗСЛЖ (r = 0,56; p < 0,05), с Е (r = -0,39; p < 0,05), с IVRT (r = 0,52; p < 0,05) и с NT-proBNP (r = -0,49; p < 0,05); уровень Т4 коррелировал с КДР ЛЖ (r = 0,49; p < 0,05), с МЖП

($r = -0,57$; $p < 0,05$), с ЗСЛЖ ($r = 0,61$; $p < 0,05$), с ФВ ЛЖ ($r = 0,31$; $p < 0,05$), с Е/А ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и с NT-proBNP ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на деятельность ССС, и как их недостаток, так и их избыток негативно сказывается на структурно-функциональном состоянии ССС. Являясь важным фактором развития таких кардиоваскулярных событий, как инсульт, инфаркт миокарда, АГ относится к одной из самых частых причин обращений за медицинской помощью в Российской Федерации. С учетом высокой распространенности различных форм АГ и дисфункции ЩЖ не может не возникать вопрос коморбидности этих нозологий. Несмотря на большое количество исследований на тему патологии ЩЖ, литературных данных, касающихся вопросов коморбидности, немного и зачастую они носят противоречивый характер. К примеру, К. Kato и соавторы (2009) [17] продемонстрировали увеличение массы миокарда ЛЖ с увеличением толщины МЖП и ЗСЛЖ, повышение КДР ЛЖ и значительное снижение его диастолической функции, сопровождавшихся повышенным уровнем NT-proBNP у пациентов с гипертиреозом, тогда как другие авторы не отмечали существенного подъема уровня NT-proBNP ни при гипертиреозе, ни при гипотиреозе [11–13]. D. Ascheim сообщает о формировании концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ при гипотиреозе [6], а N. Rodondi связывает гипотиреоидный статус с риском внезапной сердечной смерти [8]. Учитывая вышесказанное, следует констатировать, что многие вопросы клиники, патогенеза и прогноза у пациентов рассматриваемой категории остаются нерешенными. В настоящем исследовании было выявлено, что у пациентов с АГ и нарушениями функции ЩЖ, включающими в себя как гипо-, так и гиперфункцию, регистрируются определенные изменения структурно-функциональных параметров сердца. У больных АГ в сочетании с гипотиреозом имело место ремоделирование сердца со склонностью к асимметричной гипертрофии стенок ЛЖ. При этом связь роста толщины стенок сердца с дисфункцией ЩЖ подтверждалась значимыми различиями с аналогичными показателями у больных АГ без дисфункции ЩЖ. Это может быть связано с повышением общего периферического сопротивления и повышенной нагрузкой на ЛЖ вследствие экстракардиальных эффектов дефицита гормонов ЩЖ: эндотелиальной дисфункцией, утолщением комплекса интима-медиа и нарушением процессов расслабления гладкомышечных клеток сосудов, что само по себе способствует повыше-

нию диастолического АД [4]. С другой стороны, это может быть также вызвано интерстициальным отеком, накоплением жидкости и мукополисахаридов в тканях, в том числе и сердца — довольно хорошо изученными явлениями, часто сопровождающими гипотиреоз [9]. Так или иначе, наличие более выраженного утолщения стенок ЛЖ у пациентов с АГ и гипотиреозом по сравнению с пациентами с АГ без тиреоидной дисфункции является неблагоприятным фактором.

У пациентов с гипертиреозом, напротив, наблюдалось увеличение размеров полостей сердца при отсутствии гипертрофии ЛЖ по сравнению с группой АГ без дисфункции ЩЖ и с контрольной группой. Данный феномен, вероятно, объясняется следующим: при небольшом повышении уровня гормонов ЩЖ происходит рост продукции белка, а при значительном их повышении наблюдается значительное снижение его синтеза [1]. Таким образом, имеет место следующая закономерность: незначительно повышенный уровень гормонов ЩЖ дает анаболический, а их значительное повышение — катаболический эффект. Становится ясно, что повышенный уровень продукции белка при легкой степени тиреотоксикоза формирует гипертрофию миокарда, в то время как при тяжелой степени и длительном течении заболевания продукция белка резко снижается. Эти изменения приводят к развитию дистрофии миокарда (возможно, этим и объясняется увеличение КДР ЛЖ в данной группе), что может клинически проявляться в развитии СН и формировании миокардиодистрофического кардиосклероза. У пациентов с гипертиреозом средний уровень тиреоидных гормонов значительно превышал норму, что создало предпосылки для увеличения полости ЛЖ при отсутствии гипертрофии его стенок, а наличием АГ можно объяснить тенденцию к росту толщины миокарда ЛЖ, что подтверждается наличием значимых различий с группой здоровых лиц.

Исследования, изучавшие систолическую дисфункцию у лиц с гипофункцией ЩЖ, показали довольно противоречивые результаты. По их данным, гипотиреоз ассоциирован с систолической дисфункцией ЛЖ (оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии сердца), которая регрессировала после терапии L-тироксина [16]. В другом исследовании у пациентов систолическая и диастолическая дисфункция проявлялись только во время выполнения дозированных упражнений, приводя впоследствии к снижению толерантности к физической нагрузке у этих лиц [17].

В настоящем исследовании у всех пациентов с АГ выявлялись сходные изменения трансми-

трального кровотока — увеличение IVRT, уменьшение E, рост A, изменение соотношения E/A в сторону уменьшения по сравнению с группой контроля. Данные изменения соответствуют диастолической дисфункции 1-го типа и в целом характерны для больных с АГ. Однако при сравнении исследуемых групп между собой было обнаружено, что у пациентов с комбинацией АГ и гипотиреоза параметры трансмитрального кровотока существенно отличаются от таковых у больных с изолированной АГ в сторону ухудшения диастолической функции ЛЖ. Это может быть связано с вызванными дефицитом гормонов ЩЖ нарушениями в экспрессии гена, кодирующего Са-АТФазу саркоэндоплазматического ретикулума (SERCA2). Уменьшение активности SERCA2 вызывает снижение обратного захвата Ca^{2+} во время диастолы, и, следовательно, нарушение расслабления кардиомиоцитов [18]. Это предположение подтверждается наличием прямой корреляции между уровнем тиреотропного гормона и IVRT в данной группе. С другой стороны, развитию диастолической дисфункции у пациентов с гипотиреозом на фоне АГ может способствовать гипертрофия ЛЖ. Рост толщины стенок миокарда достигается за счет увеличения количества миофибрилл в кардиомиоцитах. При этом замедляется скорость сокращения из-за замены изоформы альфа АТФазы миозина на более медленную изоформу бета. Поскольку при этом кардиомиоциты развивают большее усилие, оно должно быть адекватно аккумулировано для создания повышенного давления в полости ЛЖ. Это происходит благодаря соответствующему укреплению межклеточных и матрикс-клеточных связей — формированию фиброза и, как следствие, снижению эластичности миокарда. Функциональным результатом этих изменений является замедление расслабления. Тем не менее в основе этого, помимо фиброза, лежит все тот же процесс — замедление обратного захвата Ca^{2+} саркоэндоплазматическим ретикуломом [19, 20]. Таким образом, вероятней всего причиной ухудшения диастолической функции у пациентов с АГ и гипотиреозом по сравнению с группой с изолированной АГ может являться совокупность факторов: гипертрофия стенок ЛЖ, вызванная ростом периферического сосудистого сопротивления и повышенной нагрузкой на сердце, а также уменьшением прямых эффектов гормонов ЩЖ на процессы расслабления миокарда. Так или иначе, в результате происходит замедление раннего диастолического наполнения ЛЖ, и, как следствие, растет нагрузка на ЛП, которому приходится прокачивать большее количество крови в фазу сокращения [21]. В результате может раз-

виваться дилатация ЛП, что и наблюдалось в настоящем исследовании у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом.

По данным литературы, увеличение уровня NT-pro-BNP может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [11]. В ходе анализа результатов измерения уровня NT-proBNP в крови пациентов было установлено, что наличие АГ ассоциировано с тенденцией к росту его уровня. При этом в группе больных с сочетанием АГ и гипертиреоза было зарегистрировано и существенное увеличение данного показателя не только по сравнению с контролем, но и со всеми остальными группами обследованных. Учитывая, что большинство пациентов с дисфункцией ЩЖ страдали СН, а уровень NT-proBNP в плазме крови значительно превышал пороговые значения только у пациентов с гиперфункцией ЩЖ, а также не коррелировал с ФК СН, но был прямо пропорционально связан с уровнями гормонов ЩЖ, можно сделать предположение о прямом влиянии уровня гормонов ЩЖ на синтез МНП. Другим механизмом повышения уровня NT-proBNP может выступать развитие при гипертиреозе ремоделирования миокарда по типу дилатации. Известно, что основным триггером синтеза NT-proBNP является растяжение кардиомиоцитов. В этой связи резкое повышение уровня NT-proBNP у больных АГ в сочетании с гипертиреозом согласуется с тем, что КДР ЛЖ в данной группе был значимо выше, чем во всех остальных группах обследованных. Так или иначе, представляется целесообразным проведение дополнительных, более масштабных исследований для решения вопроса о возможном пересмотре референсных уровней и диагностической роли NT-proBNP у пациентов с сочетанной кардиоваскулярной патологией и тиреотоксикозом.

Выводы

1. Дисфункция ЩЖ негативно влияет на течение АГ, приводя к более тяжелому течению СН.
2. Ремоделирование сердца у больных с АГ в сочетании с гипотиреозом характеризуется преимущественно гипертрофией миокарда ЛЖ и его диастолической дисфункцией, при АГ в сочетании с гипертиреозом ремоделирование сердца проявляется преимущественно дилатацией полости ЛЖ.
3. У пациентов с АГ в сочетании с гипертиреозом имеет место повышение уровня NT-proBNP крови, что может являться неблагоприятным прогностическим фактором у больных данной категории.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501–509. doi:10.1056/NEJM200102153440707
2. Osuna PM, Udovcic M. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(2):704–730. doi:10.14797/mdcj-13-2-60
3. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(2):65–92. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
4. Вербовой А. Ф., Капралова И. Ю., Шаронова Л. А. Содержание адипокинов и показатели эхокардиографии у женщин с гипотиреозом. *Клиницист*. 2014;8(2):19–21. doi:10.17650/1818-8338-2014-2-17-21 [Verbova AF, Kapralova IU, SHaronova LA. The content of adipokines and echocardiography in women with hypothyroidism. *Klinitsist. = The Physician*. 2014;8(2):19–2. doi:10.17650/1818-8338-2014-2-17-21 In Russian].
5. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the Heart. *Am J Med*. 2014;127(8):691–698. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.009
6. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13(2):55–59. doi:10.14797/mdcj-13-2-55
7. Mourouzi I, Forini F, Pantos C, Iervasi G. Thyroid hormone and cardiac disease: from basic concepts to clinical application. *J Thyroid Res*. 2011;2011:958626. doi:10.4061/2011/958626
8. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M et al. Low-T3 syndrome a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708–713. doi:10.1161/01.CIR.0000048124.64204.3F
9. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2005;118(2):132–136. doi:10.1016/j.amjmed.2004.07.052
10. Wassen F, Schiel A, Kuiper G, Kaptein E, Bakker O, Visser TJ et al. Induction of thyroid hormone-degrading deiodinase in cardiac hypertrophy and failure. *Endocrinology*. 2005;143(7):2812–2815. doi:10.1210/en.143.7.2812
11. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2460–2466. doi:10.1001/archinte.165.21.2460
12. Ozmen B, Ozmen D, Parildar Z, Mutaf I, Bayindir O. Serum N-terminal-pro-B type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res*. 2007;32(1–2):1–8. PMID:18271501
13. Ertugrul DT, Gursoy A, Sahin M, Unal AD, Pamuk B, Berberoglu Z et al. Evaluation brain natriuretic peptide levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Nat Med Assoc*. 2008;100(4):401–405. doi:10.1016/S0027-9684(15)31272-4
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2010;3:5–26. In Russian].
15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса–Базедова), узловым/многоузловым зобом. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Москва. 2014;25. [Clinical recommendations for diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse

toxic goiter, Graves-Bazedov's disease), nodal/multinodular goiter Public organization “Russian Endocrinology Association”. Moscow. 2014;25. In Russian].

16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670–1751. doi:10.1089/thy.2014.0028

17. Kato K, Murakami H, Isozaki O, Tsushima T, Takano K. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocr J*. 2009;56(1):17–27. doi:10.1507/endocrj.k08e-145

18. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):439–445. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.044

19. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to l-thyroxine therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1327–1330. PMID:12767425.

20. Hanft LM, Korte FS, McDonald KS. Cardiac function and modulation of sarcomeric function by length. *Cardiovasc Res*. 2008;77(4):627–636. doi:10.1093/cvr/cvm099

21. Kranias EG, Hajjar RJ. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. *Circ Res*. 2013;110(12):1646–1660. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.259754

Информация об авторах

Савчук Никита Олегович — аспирант кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Кожанова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Савчук Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гагарина Алина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Гордиенко Андрей Иванович — кандидат биологических наук, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Химич Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»;

Ушаков Алексей Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Author information

Nikita O. Savchuk, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Tatyana A. Kozhanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical

Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Elena A. Savchuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology Diseases and Neurosurgery, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alina A. Gagarina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Andrey I. Gordienko, PhD in Biology Sciences, Head, Central Research Laboratory, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Natalya V. Khimich, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University;

Alexey V. Ushakov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Medicine № 1 with the Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievsky, V. I. Vernadsky Crimean Federal University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008:616.331.13.002.2

Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты

А. С. Ветошкин^{1,2}, Н. П. Шуркевич¹,
Л. И. Гапон¹, Д. Г. Губин³,
Ф. А. Пошинов², С. Н. Велижанин²

¹ Филиал федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии
наук», «Тюменский кардиологический научный центр»,
Тюмень, Россия

² Филиал «Медико-санитарная часть» общества
с ограниченной ответственностью «Газпром добыча Ямбург»,
Ямбург, Россия

³ ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Тюмень, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,
Тюменский КНЦ,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: +7(3452) 20–42–37.
Факс: +7(3452) 20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию
20.06.18 и принята к печати 16.10.18.

Резюме

Цель исследования — определить роль повышенного артериального давления (АД) как фактора риска (ФР) в формировании субклинического атеросклероза сонных артерий (СА) у мужчин в условиях северной вахты. **Материалы и методы.** На базе филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68 гр. С. Ш.) проведено обследование 424 мужчин: 294 человека с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени (1-я группа), 130 человек с нормальным АД (2-я группа). Группу сравнения (группа 3) составили 144 мужчины с АГ 1-й степени, 2-й степени — жители города Тюмень (57 гр. с. ш.). Группы были сопоставимы по возрасту ($49,6 \pm 6,9$ года), длительности проживания на Севере ($16,5 \pm 6,8$ года) в группах 1 и 2; стажу работы вахтой ($11,2 \pm 3,8$ года); офисному АД в группах 1 и 3. Проведено ультразвуковое исследование сонных артерий (УЗИ СА), эхокардиография, суточное мониторирование АД, определение уровня общего холестерина (ОХС) и его фракций: холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). **Результаты.** При равных значениях офисного АД в северной группе пациентов с АГ (группа 1) в сравнении с группой 3 определялись повышенные атерогенные фракции липидов ($p = 0,0001$), снижение ХС ЛПВП ($p = 0,0001$), повышение индекса атерогенности ($p = 0,0001$). Группы здоровых и больных АГ различались по концентрации в плазме крови ОХС, ХС ЛПНП, которые были значимо выше, ХС ЛПВП (значимо ниже) у лиц с высоким АД. В группе сравнения (группа 3) атеросклеротические бляшки (АСБ) в СА у больных АГ регистрировались у 7,8%, у северных больных АГ — 56,1% ($p = 0,0001$), показатель комплекса интима-медиа составил $0,93 \pm 0,34$ мм, что было выше, чем у больных АГ 3-й группы ($p = 0,0113$). В группе северных нормотензивных лиц при менее выраженной дислипидемии по сравнению с обследуемыми группы 1 в 25% случаев определялись АСБ в СА. В условиях северной вахты у пациентов и нормотензивных лиц в отличие от группы сравнения имела место большая распространенность основных ФР: низкая физическая активность ($p = 0,0001$), избыточная масса тела ($p = 0,0002$), курение ($p = 0,0001$). **Выводы.** Проведенное исследование показало необходимость более глубокого изучения особенностей развития атеросклеротического процесса

в условиях северных широт. Высокая распространенность основных ФР, дислипидемии, АГ и ишемической болезни сердца требует к себе пристального внимания и изучения с целью сохранения здоровья трудоспособного населения Крайнего Севера.

Ключевые слова: артериальное давление, атеросклероз, северная вахта

Для цитирования: Ветошкин А. С., Шуркевич Н. П., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. Повышенное артериальное давление и атеросклероз в условиях северной вахты. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):548–555. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555

Atherosclerosis and high blood pressure in the Northern watch

A. S. Vetoshkin^{1,2}, N. P. Shurkevich¹,

L. I. Gapon¹, D. G. Gubin³,

F. A. Poshinov², S. N. Velizhanin²

¹ Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

² Medical Unit “Gazprom Dobycha Yamburg” LLC, Yamburg, Russia

³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Scientific Center,
Branch of Tomsk National Research
Medical Center of the Russian Academy
of Sciences,
111 Mel'nikayte street, Tyumen,
625026 Russia.
Phone: +7(3452) 20–42–37.
Fax: +7(3452) 20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Received 20 June 2018;
accepted 16 October 2018.

Abstract

Objective. To determine the role of elevated blood pressure (BP) as a risk factor in the formation of subclinical atherosclerosis of carotid arteries (CA) in males in the Northern watch. **Design and methods.** We divided 424 males into 2 groups: group 1 included 294 people with arterial hypertension (HTN) of I, II stages and group 2 which consisted of 130 normotensive people. They were examined at the branch “Health Service” LLC “Gazprom Bobycha Yamburg” (Yamburg settlement, 68°N). Control group consisted of 144 Tyumen males with HTN of I, II stages (group 3) (Tyumen settlement, 57°N). The groups matched by age ($49,6 \pm 6,9$ years), duration of living in the North ($16,5 \pm 6,8$ years) in groups 1 and 2, the length of watch service ($11,2 \pm 3,8$ years), office BP in groups 1 and 3. Patients had undergone ultrasound examination of carotid arteries (CA), echocardiography, 24-hour BP monitoring, lipids assessment. **Results.** Showing equal office BP the northern group of patients (group 1) demonstrated high atherogenic lipid fractions ($p = 0,0001$), lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($p = 0,0001$), increased atherogenicity index ($p = 0,0001$) in comparison with group 3. HTN patients showed higher plasma levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and lower HDL-C than in healthy patients. In group 3 atherosclerotic plaques (AP) in common CA were registered in 7,8% HTN patients and in 56,1% northern HTN patients ($p = 0,0001$); intima-media complex was $0,93 \pm 0,34$ mm which was higher than in HTN patients of group 3 ($p = 0,0113$). In the northern normotensive patients AP in CA were determined in 25% cases despite more rare dyslipidemia in the group 1. Patients and normotensive people in the Northern watch showed greater frequency of the main risk factors, low physical activity ($p = 0,0001$), higher body mass index ($p = 0,0002$) and smoking rate ($p = 0,0001$) in comparison with the control group. **Conclusions.** There is a need for further investigation of atherosclerosis in the northern regions. High frequency of the main

risk factors, dyslipidemia, increased BP and coronary artery disease draw close attention in order to preserve health of able to work population in the Far North.

Key words: blood pressure, atherosclerosis, Northern watch

For citation: Vetoshkin AS, Shurkevich NP, Gapon LI, Gubin DG, Poshinov FA, Velizhanin SN. Atherosclerosis and high blood pressure in the Northern watch. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):548–555. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-548-555

Введение

В настоящее время атеросклероз (АСК) и артериальная гипертензия (АГ) рассматриваются как самостоятельные нозологические единицы. В то же время в их развитии, прогрессировании и последствиях много общего [1, 2]. Этому способствует целый ряд факторов, включающих в себя высокую распространенность АГ в сочетании с дислипидемией, увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 раза, а при сочетании с другими факторами риска (ФР) — в 5–6 раз [3, 4]. В исследованиях показано непосредственное влияние повышенного АД на уровни липидов путем активации повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5], а также повреждение эндотелия с активацией окислительного стресса [6].

У мигрантов, проживающих за Полярным кругом, существенно чаще, чем у коренного населения, регистрируется стойкое повышение артериального давления (АД), выше вероятность смерти от ССЗ и, в частности, от коронарных катастроф. При этом основной причиной повышения смертности от этих заболеваний, по мнению некоторых авторов, является дислипидемия [7]. Также показано, что климатические условия играют важную роль в процессах адаптации и реадaptации к изменяющимся условиям проживания [8], нарушение которых ведет к расстройству функциональных систем организма, развитию патологического процесса и неблагоприятному его течению [9, 10].

Известна высокая экономическая целесообразность вахтового метода освоения полезных ископаемых. При этом у лиц, практикующих вахтовый труд, проблемы развития и особенностей патогенеза

ССЗ, в частности, АСК, практически не изучались вследствие их постоянного разъездного образа жизни, сильно затрудняющего обследование таких пациентов, особенно непосредственно в условиях вахты. Наличие постоянной медицинской базы в вахтовом поселке Ямбург позволило провести данное исследование.

Материалы и методы

На базе филиала МСЧ ООО «Газпром Добыча Ямбург» (поселок Ямбург, 68 гр. с. ш.) проведено обследование 424 мужчин — работников заполярной вахты. Из них 294 человека — с АГ 1–2-й степени (1-я группа), 130 человек — с нормальным АД (2-я группа). Среднее офисное АД у нормотензивных пациентов Севера составило $123,4 \pm 7,5 / 80,5 \pm 5,5$ мм рт. ст. В группу сравнения (3-я группа) вошли 144 мужчины с АГ, проживающие и работающие в умеренной климатической зоне (город Тюмень, 57 гр. с. ш.). Данные среднего офисного АД в группах 1 и 3 представлены в таблице 1.

Исключены из исследования лица с ожирением, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, нарушением ритма, острым нарушением мозгового кровообращения (инсульт) в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту: $49,6 \pm 6,9$ года ($p = 0,5916$). Длительность проживания на Севере обследованных лиц в группах 1 и 2 составила $16,5 \pm 6,8$ года, средний стаж работы вахтой — от 4,7 до 15,7 года ($11,2 \pm 3,8$ года). В исследование включались лица с режимом вахтования «1:1» (месяц работы — месяц отдыха). Всем обследованным проведены: ультразвуковое сканирование сонных артерий (СА) и эхокардиография на ультразвуковом сканере экспертно-

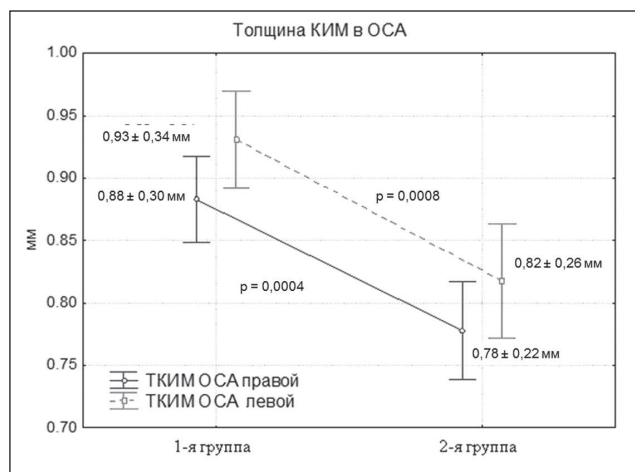
Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В 1-й И 3-й ГРУППАХ

Уровень АД (степень)	Группа 1 (Север)		Группа 3 (Тюмень)		p-значение
	N	M (ДИ) (мм рт. ст.)	N	M (ДИ) (мм рт. ст.)	
АГ 1-й степени	98	САД	78	САД	0,0611
		ДАД		ДАД	0,6541
АГ 2-й степени	196	САД	66	САД	0,3222
		ДАД		ДАД	0,0640

Примечание: АД — артериальное давление; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между группами 1 (Север) и 3 (Тюмень).

Рисунок 1. Толщина комплекса интима-медиа в общей сонной артерии у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых лиц северных групп 1 и 2

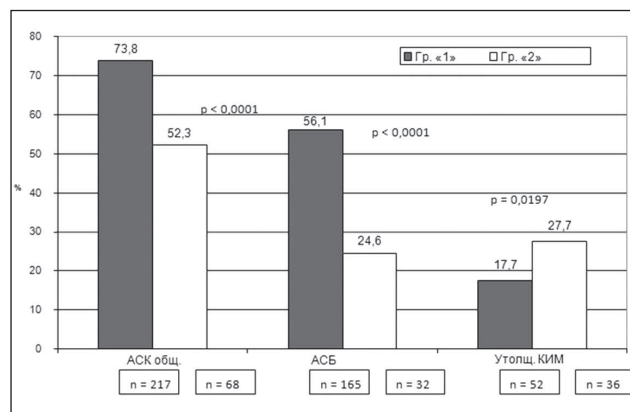


Примечание: КИМ — комплекс интима-медиа; ОСА — общая сонная артерия; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; p — уровень значимости различий между группами 1 и 2.

го класса модели ACUSON X300™, Premium Edition (Siemens); суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием мониторов фирмы BPLab (РФ), а также определение уровня ОХС, его фракций — холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с определением индекса атерогенности (ИАТ). Пациенты до исследования не получали статины или препараты были отменены за 3–4 дня перед биохимическим исследованием крови. Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с российскими и европейскими рекомендациями по АГ [11]. Утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) считалось увеличение толщины КИМ по задней стенке в обеих общих СА более 0,9 мм, измеренное на расстоянии 1 см от области бифуркации. Атеросклеротические бляшки (АСБ) в СА определялись как локальное или диффузное утолщение КИМ более 1,5 мм, или превышающее КИМ более 50 % в сравнении с неизменным КИМ [12, 13]. Исследование соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации, правилам клинической практики в РФ (2003) и проводилось с информированным согласием на участие всех обследованных лиц.

Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, версии 8,0, США). Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение. Применены следующие методы: описательная статистика с анализом вида распределения; проверка статистических гипотез с оценкой статистической зна-

Рисунок 2. Сравнительная характеристика частоты распространения типа атеросклеротического ремоделирования стенок сонных артерий у обследованных 1-й и 2-й групп



Примечание: АСК общ. — атеросклероз, включающий утолщение комплекса интима-медиа + атеросклеротическая бляшка; АСБ — атеросклеротическая бляшка; утолщ. КИМ — увеличение толщины комплекса интима-медиа более 0,9 мм; p — уровень значимости различий между группами «АГ 2-й степени» и «Здоровые».

чимости полученных результатов. При сравнении 2 независимых групп применялся параметрический метод (t -критерий Стьюдента для независимых групп) и непараметрические методы (U -критерий Манна–Уитни при анализе количественных или порядковых признаков); при сравнении 2 и более зависимых групп — t -критерий Стьюдента для зависимых выборок (параметрический метод) и критерий χ^2 . Множественные и парные сравнения проведены с помощью подпрограммы «апостериорные сравнения» или с поправкой Бонферрони.

Результаты

По данным таблицы 2, в северной группе (группа 1) пациентов с АГ 1–2-й степени определялись значимо большие значения содержания в плазме крови атерогенных фракций липидов (ХС ЛПНП, $p = 0,0001$) и, наоборот, содержание ХС ЛПВП было значимо ниже ($p = 0,0001$). Это отразилось в значениях ИАТ, который был увеличен до патологических показателей ($p = 0,0001$) в северной группе лиц.

Взаимосвязь уровня АД с липидным профилем показана в таблице 3. Группы здоровых и больных АГ значимо различались по концентрации в плазме крови ОХС, ХС ЛПНП, которые были значимо выше, по концентрации ХС ЛПВП (значимо ниже) и по значениям ИАТ, чаще достигавших патологических значений у лиц с высоким АД (табл. 3).

В группе 3 АСБ в СА у больных АГ регистрировались у 20 из 144 обследованных, что составило 7,8%, утолщение КИМ более 0,9 мм — у 18 человек (28,1%). Средняя толщина КИМ составила

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП**

Показатель	Группа 1	Группа 3	р-значение
N (число человек)	294	144	
ОХС (ммоль/л)	5,79 ± 1,08	5,50 ± 1,06	0,0511
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,07 ± 0,22	1,31 ± 0,41	0,0001
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,99 ± 0,76	3,41 ± 1,06	0,0001
ИАТ	4,54 ± 1,78	3,44 ± 1,23	0,0001

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИАТ — индекс атерогенности (соотношение ХС ЛПНП / ХС ЛПВП); р — уровень значимости различий между северной и тюменской группами (группы 1 и 3). Жирным шрифтом выделен уровень $p < 0,05$.

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЗНАЧЕНИЙ ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
МЕЖДУ СЕВЕРНЫМИ ГРУППАМИ НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЛИЦ**

Показатель	Группа 1	Группа 2	р
N (число человек)	294	130	
ОХС, ммоль/л	5,78 ± 1,08	5,44 ± 1,00	0,0024
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,07 ± 0,22	1,13 ± 0,24	0,0050
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,02 ± 0,73	3,80 ± 0,77	0,0059
ИАТ	4,60 ± 1,69	4,01 ± 1,39	0,0005

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИАТ — индекс атерогенности; р — уровень значимости различий между группами 1 и 2. Жирным шрифтом выделены уровни p менее 0,05.

0,82 ± 0,13 мм. У больных АГ северной группы АСБ выявлялись у 56,1 % ($p = 0,0001$) (рис. 1), а утолщение КИМ более 0,9 мм — у 17,7 % ($p = 0,0874$) из 294 обследованных лиц. Средняя КИМ составила 0,93 ± 0,34 мм, что было выше популяционной нормы и значимо больше, чем у больных АГ тюменской группы ($p = 0,0113$) (рис. 1).

Как видно из данных рисунка 2, в одной возрастной категории в группе северных пациентов с АГ частота АСК (КИМ + АСБ) достигала 74 % из 294 обследованных человек, в группе нормотензивных лиц — у 52 %. АСК с наличием гемодинамически незначимых АСБ в одной или нескольких СА у пациентов с АГ определялся в 56 % случаев, в группе нормотензивных лиц — у 25 % из 130 человек обследованных. И, наконец, утолщение КИМ без АСБ у лиц с повышенным АД определено только у 18 %, при нормальных значениях АД — у 28 %.

В условиях вахты у пациентов с АГ в отличие от группы сравнения имела место большая частота основных ФР: низкая физическая активность (83 % против 64,1 %, $p = 0,0001$), индекс массы тела (74,8 % против 53,1 %, $p = 0,0002$), курение (53,1 % против 34,4 %, $p = 0,0001$), употребление алкоголя (58,2 % против 25,0 %, $p = 0,0001$). У здоровых

лиц — курение (58,5 %) и низкая физическая активность (71,5 %). Обследованные 1-й группы значительно чаще, чем пациенты 3-й группы, употребляли в пищу поваренную соль (70,1 % против 40,6 %, $p = 0,0001$), крепкий чай и кофе (48,6 % против 37,5 %, $p = 0,0235$), жиры животного происхождения (55,8 % против 48,4 %, $p = 0,1310$), подвергались воздействию производственных факторов: переохлаждение (24,1 % против 10,4 %, $p = 0,0006$), производственный шум (46,3 % против 23,6 %, $p = 0,0001$).

Обсуждение

АСК считается самым распространенным заболеванием в мире. Несмотря на более чем столетнюю историю его изучения, многие вопросы этиологии и особенности развития еще не решены. Во многих работах основой атеросклеротического процесса признается дислипидемия. В настоящее время АСК наиболее часто определяется как хроническое воспалительное заболевание, и обобщающей теорией АСК может быть стрессовая [14]. В работе Э.Е. Шуберта и соавторов (2008) показано, что в условиях вахты на протяжении многих лет работают только механизмы срочной незавершенной адаптации с практически постоянным срывом долговременной

адаптации к условиям Крайнего Севера [15]. Стадия срочной адаптации к стрессорному воздействию Севера характеризуется активацией гомеостатических систем, симпатического отдела нервной системы с катаболическим сдвигом в обмене веществ, обеспечивая организму адаптивную перестройку с переходом срочных адаптационных реакций в адекватное развитие долговременной адаптации [16]. В эту фазу, по мнению Е. В. Севостьяновой [17], энергетический обмен в условиях Крайнего Севера переключается с углеводного на липидный. У лиц, длительно проживающих в условиях Крайнего Севера, чаще липидный спектр характеризуется увеличением ХС ЛПВП [16]. По данным нашего исследования, у северных пациентов с АГ и нормотензивных лиц выявлено повышение уровня ХС ЛПНП с формированием дислипидемии, что подтверждают и другие авторы [17]. Таким образом, в условиях незавершенной адаптации вахтового режима труда формируется «готовность» сосудов к атеросклеротическому поражению [18, 19].

В наших более ранних работах мы отмечали выраженные нарушения симпатического звена вегетативной нервной системы, которые выражались в увеличении вариабельности АД, нарушении суточного профиля АД и хроноструктуры ритма АД, что явно указывало на незавершенность адаптационных процессов у лиц, работающих вахтовым методом. При этом прослеживались положительные корреляции нарушения хроноструктуры ритма АД у больных АГ и нормотензивных лиц (увеличение ультрадианных периодов в суточном ритме) с дислипидемией. Таким образом, человек в период вахты находится в постоянном стрессовом состоянии, что, несомненно, приводит к увеличению АД, дисметаболическим изменениям, выраженным сдвигам липидного обмена и формированию атеросклеротического процесса.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы отражает адаптационные возможности организма к гипокомфортным условиям проживания. Чем меньше времени у организма для адаптации [20], тем тяжелее воздействие на различные функции сердечно-сосудистой системы и острее ответная реакция [20, 21]. До сих пор дискутируется роль АГ в этом процессе. Как расценивать АГ — это защитная или патологическая реакция на северный стресс? При этом сам факт повышенного АД ведет к ремоделированию стенок артериальных сосудов, вызывая прогрессирование в них процессов воспаления, фиброза и механического повреждения [22–25].

Обращает внимание, что в условиях северной вахты у пациентов с АГ при равных значени-

ях офисного АД с тюменской группой сравнения, невысоких значениях ОХС и нерезко выраженных показателях дислипидемии выявлено семикратное увеличение наличия АСБ в СА. Кроме того, из общего числа обследованных вахтовиков у каждого третьего в возрасте ($49,6 \pm 6,9$ года) отсутствовала АГ и у 25 % нормотензивных лиц при меньших значениях дислипидемии с пациентами АГ определены АСБ в СА.

Несмотря на несомненную роль повышенного АД как одного из ФР развития атеросклеротического процесса, все же АГ и АСК являются двумя разными заболеваниями. АГ, по-видимому, самостоятельно не может привести к АСК. Объединяющим этиопатогенетическим фактором может являться неспецифическое воспаление в развитии данных заболеваний, изучение которого, в свою очередь, является одним из приоритетных направлений исследований.

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость более глубокого изучения особенностей развития атеросклеротического процесса и АГ в условиях Крайнего Севера. Высокая распространенность основных ФР, дислипидемии, АГ и АСК требует к себе пристального внимания и изучения с целью сохранения здоровья трудоспособного населения Крайнего Севера.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Остроумова О. Д., Максимов М. Л., Дралова О. В., Ермолаева А. С. Артериальная гипертензия и атеросклероз: как правильно выбрать антигипертензивные препараты? Трудный пациент. 2013;11(7):16–21. [Ostroumova OD, Maksimov ML, Dralova OV, Ermolaeva AS. Arterial hypertension and atherosclerosis: how to choose antihypertensive drugs? Trudnyj Patsient = Difficult Patient. 2013;11(7):16–21. In Russian].
2. Дзизинский А. А. Этиологические и клинко-патогенетические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011; 105(6):5–8. [Dzizinskij AA. Etiological, clinical, pathogenetic relationship between atherosclerosis and hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2011;105(6):5–8. In Russian].
3. Кухарчук В. В. Артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В: Руководство по артериальной гипертензии под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 289–299. [Kucharchuk VV. Arterial hypertension, lipid metabolism disorders and atherosclerosis. In: Manual of hypertension. Ed. by EI Chazov, IE Chasova. M.: Media Medica, 2005. P. 289–299. In Russian].
4. Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. The role of aldosterone. J Mol Cell Cardiol. 2002;34(12):1577–1584.

5. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):729–736.
6. Гераскина Л. А., Фоякин А. В., Магомедова А. Р. Артериальная ригидность и церебральные нарушения при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Артериальная гипертензия. 2011;17(2):175–181. [Geraskina LA, Fonyakin AV, Magomedova AR. Arterial rigidity and cerebral disorders in hypertension and atherosclerosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2011;17(2):175–181. In Russian].
7. Маслов Л. Н., Вычужанова Е. А., Горбунов А. С., Цибульников С. Ю. Роль дислипидемии в патогенезе сосудистых катастроф среди населения Заполярья. Вестник РАМН. 2014;7(8):133–136. [Maslov LN, Vy'chuzhanova EA, Gorbunov AS, Cibul'nikov SYu. The role of dyslipidemia in the pathogenesis of vascular events among the population of the Arctic. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;7(8):133–136. In Russian].
8. Шилов С. Н., Игнатова И. А., Муллер Т. А. Теория адаптации–реадаптации в современных представлениях «здоровья». Фундаментальные исследования. 2015;1(6):1275–1280. [Shilov SN, Ignatova IA, Muller TA. Theory of adaptation–readaptation in modern concepts of “health”. *Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Research.* 2015;1(6):1275–1280. In Russian].
9. Запесочная И. Л., Автандилов А. Г. Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере. Российский кардиологический журнал. 2013;6(104):48–53. [Zapesochnaya IL, Avtandilov AG. Dynamics of the daily profile of blood pressure with five-year observation in patients with hypertension working in the Far North. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Cardiology Journal.* 2013;6(104):48–53. In Russian].
10. Polikarpov LS, Yasevich RA, Derevyannich EV. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the Far North to new climatic conditions. *Int. J Circumpolar Health.* 2013;72(1):337–339.
11. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Рекомендации по диагностике и лечению АГ. Кардиологический вестник. 2015;3:5–30. [Chazova IE, Oshhepkova EV, Zhernakova YuV. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik = Cardiology Bulletin.* 2015;3:5–30. In Russian].
12. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93–111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
13. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». Доступно по: http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovaskular_prof_2017.pdf Ссылка активна на 06.04.2017. [National guidelines: Cardiovascular prevention. 2017. Available: http://scardio.ru/content/Guidelines/project/Proekt_Kardiovaskular_prof_2017.pdf Hyperlink was active on 06.04.2017. In Russian].
14. Vaccarino V, editors. Stress, behavior and cardiovascular disease [Internet]. Available from: https://eas2018.com/speaker/1356?utm_source=snapshot&utm_medium=univadis&utm_campaign=november&utm_content=plenary1
15. Шуберт Э. Е., Шуберт Е. Э. Биосоциальные аспекты стресс-реакций человека в экстремальной зоне обитания. Северо-Восточный научный журнал. 2008;2:41–48. [Shubert EE, Shubert EE. Biosocial aspects of human stress-reactions in the extreme zone of habitat. *Severo-Vostochny'j nauchny'j Zhurnal = North-Eastern Scientific Journal.* 2008;2:41–48. In Russian].
16. Пирогов А. Б. Нейроэндокринная организация адаптации жителей Севера. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998;1:14–27. [Pirogov AB. Neuroendocrine organization of adaptation of the inhabitants of the North. *Byulleten' Fiziologii i Patologii Dykhaniya = Bulletin of Physiology and Breathing Pathology.* 1998;1:14–27. In Russian].
17. Севостьянова Е. В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2013;12(1):93–100. [Sevost'yanova EV. Features of lipid and carbohydrate metabolism in the North (literature review). *Byulleten' Sibirskoj Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2013;12(1):93–100. In Russian].
18. Хаснулин В. И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом. Бюллетень СО РАМН. 2010;30(3):78–85. [Khasnulin VI. Psychoneurohumoral interrelations and arterial hypertension in shift workers in the North. *Byulleten' SO RAMN = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013;12(1):93–100. In Russian].
19. Юрлова Л. Л., Одинцов С. В., Хаснулин П. В., Кузьмина О. И., Панькина Т. В., Хаснулин В. И. и др. Гормональные и биохимические показатели крови у лиц вахтового труда в зависимости от стажа работы на северных газовых промыслах. Бюллетень СО РАМН. 2006;1:85–89. [Yurlova LL, Odincov SV, Khasnulin PV, Kuz'minova OI, Pan'kina TV, Khasnulin VI et al. Hormonal and biochemical parameters of blood in shift work persons depending on the length of service in the Northern gas fields. *Bulleten' SO RAMS = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2006;1:85–89. In Russian].
20. Багнетова Е. А. Особенности адаптации психологического и функционального состояния организма человека в условиях Севера. Вестник РУДН, серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». 2014;4:63–69. [Bagnetova EA. Features of adaptation of the psychological and functional state of the human body in the North. *Vestnik RUDN, seriya "Ekologiya i Bezopasnost' Zhiznedeyatel'nosti" = Bulletin of the People's Friendship Russian University, series "Ecology and Life Safety".* 2014;4:63–69. In Russian].
21. Ваховская Т. В., Трипотень М. И., Погорелова О. А., Балахонova Т. В., Лукьянов М. М., Бойцов С. А. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2014;11(4):49–52. [Vakhovskaya TV, Tripoten MI, Pogorelova OA, Balakhonova TV, Loukianov MM, Boytsov SA. Local rigidity of the carotid walls at the site of atherosclerotic plaques in patients with arterial hypertension. *Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2014;11(4):49–52. In Russian].
22. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2005;45(4):652–658.
23. Fagard R, Lijnen P, Pardaens K, Thijs L, Vinck WA. Randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study of losartan and enalapril in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001;15(3):161–167.
24. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd B, Laloux S, Laurent J. Association between local pulse pressure, mean blood pressure and arterial remodeling. *Circulation.* 1999;100(13):1387–1393.
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European*

Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Eur Heart J. 2006;27(21):2588–2605.

Информация об авторах

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», «Тюменский КНЦ», врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», «Тюменский КНЦ»;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», «Тюменский КНЦ»;

Губин Денис Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Пошинов Федор Александрович — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Велижанин Сергей Николаевич — врач высшей категории функциональной и ультразвуковой диагностики филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург».

Author information

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Doctor, Functional and Ultrasound Diagnostics Department, Medical Unit “Gazprom dobycha Yamburg” LLC;

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Hypertension and Coronary Insufficiency Department, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Scientific Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences;

Denis G. Gubin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biology Department, Tyumen State Medical University;

Fedor A. Poshinov, MD, PhD, Cardiologist, Medical Unit “Gazprom dobycha Yamburg” LLC;

Sergey N. Velizhanin, MD, Functional and Ultrasound Diagnostics, Medical Unit “Gazprom dobycha Yamburg” LLC.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:616.14

Снижение работоспособности и качества жизни при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин

В. М. Баев¹, Т. Ф. Вагапов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия

² Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Пермскому краю», Пермь, Россия

Контактная информация:

Баев Валерий Михайлович,
ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ
им. акад. Е. А. Вагнера»
Минздрава России,
ул. Петропавловская, д. 26, Пермь,
Россия, 614990.
Тел./факс: +7(342)249–91–14.
E-mail: VMBaev@hotmail.com

Статья поступила в редакцию
23.05.18 и принята к печати 10.10.18.

Резюме

Цель работы — исследование качества жизни и работоспособности при артериальной гипертензии (АГ) у мужчин с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей. **Материалы и методы.** Обследовано 60 мужчин с АГ при медиане систолического артериального давления 148 (144–155) мм рт. ст. и диастолического артериального давления 101 (92–108) мм рт. ст. в возрасте 30–50 лет. Выполнен сравнительный анализ качества жизни (анкета CIVIQ-2) и частоты сниженной работоспособности (шкала СЕАР) между 42 мужчинами с ХЗВ и 18 мужчинами без ХЗВ. Признаки ХЗВ диагностировали при осмотре и пальпации нижних конечностей согласно шкале СЕАР. **Результаты.** По результатам оценки анкеты CIVIQ-2 у мужчин с АГ и ХЗВ чаще отмечено снижение качества жизни по сравнению с мужчинами с АГ без ХЗВ ($\chi^2 = 50,6$, $p = 0,0001$). Снижение качества жизни при АГ и ХЗВ обусловлено болевым синдромом в ногах, который беспокоит мужчин не только днем при повседневной и при повышенной физической активности, но и ночью во время сна. Боль является ведущим симптомом у пациентов с АГ и ХЗВ, вызывающим затруднения движения по утрам ($p = 0,034$). При оценке работоспособности у 71 % мужчин с АГ и ХЗВ выявлено ее снижение, что значимо чаще ($p = 0,001$), чем в контрольной группе (0%). **Заключение.** Сочетание АГ и ХЗВ у мужчин 30–50 лет ассоциировано со снижением качества жизни и работоспособности. Ведущими причинами снижения этих показателей являются боль в ногах и затруднение движения по утрам.

Ключевые слова: коморбидность, артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, качество жизни, работоспособность

Для цитирования: Баев В. М., Вагапов Т. Ф. Снижение работоспособности и качества жизни при коморбидности артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):556–561. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-556-561

Comorbid arterial hypertension and chronic venous diseases in men: the impact on work efficiency and quality of life

V. M. Baev¹, T. F. Vagapov²

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

² Hospital of the Police of Russia on the Perm Edge, Perm, Russia

Corresponding author:

Valerij M. Baev,
E. A. Vagner Perm State Medical University,
26 Petropavlovskaya street, Perm, 614990 Russia.
Phone/fax: +7(342)249-91-14.
E-mail: VMBaev@hotmail.com

Received 23 May 2018; accepted 10 October 2018.

Abstract

Objective. To study the quality of life and workability in men with arterial hypertension (HTN) and chronic venous disease (CVenD) of the lower limbs. **Design and methods.** We examined 60 men with HTN (systolic blood pressure 148 (144–155) mmHg, diastolic blood pressure 101 (92–108) mmHg) aged 30–50 years old. We compared the frequency of decreased work efficiency (CEAP scale) and quality of life (questionnaire CIVIQ-2) in 42 men with CVenD and 18 men without CVenD. Symptoms of CVenD were diagnosed by examination and palpation of the lower limbs according to the CEAP criteria. **Results.** HTN patients with CVenD show lower quality of life compared to men with HTN without CVenD ($\chi^2 = 50,6$; $p = 0,0001$). The quality of life is reduced due to the leg pain, which cause disturbances both during the daytime and at night during sleep. Pain is the leading factor that causes movement difficulties in the morning in men with HTN and CVenD ($p = 0,034$). The work efficiency is more frequently decreased in men with HTN and CVenD (71 %) compared to the control group (0 %; $p = 0,001$). **Conclusions.** The co-existence of HTN and CVenD in men 30–50 years is associated with the reduction of the quality of life and the work efficiency. The leading causes of the decline are leg pain and difficulty in moving in the morning.

Key words: comorbidity, arterial hypertension, chronic venous diseases, quality of life, efficiency

For citation: Baev VM, Vagapov TF. Comorbid arterial hypertension and chronic venous diseases in men: the impact on work efficiency and quality of life. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(5):556–561. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-556-561

Введение

Развитие при артериальной гипертензии (АГ) коморбидной патологии, в том числе хронических сосудистых заболеваний, заметно снижает качество жизни и работоспособность пациентов, что приводит к снижению эффективности антигипертензивной терапии и дополнительным финансовым потерям, неблагоприятному прогнозу жизни [1–4]. Однако нам мало что известно о коморбидности АГ и хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних

конечностей, имеющих общие патогенетические механизмы в виде повышенного артериального и венозного давления [5, 6]. Никогда не изучались качество жизни и работоспособность мужчин с АГ при наличии ХЗВ, несмотря на высокую частоту ХЗВ у мужчин — до 50 % [7]. Особый интерес представляет изучение этой проблемы у мужчин трудоспособного возраста, поскольку именно в этот период своей жизни они в большей степени подвержены профессиональным и физическим нагрузкам

[8]. Решение данной проблемы поможет улучшить качество лечения и прогноз жизни у мужчин с АГ в сочетании с ХЗВ.

Цель исследования — оценка работоспособности и качества жизни при АГ у мужчин с ХЗВ нижних конечностей.

Материалы и методы

Объект исследования — мужчины с АГ с выявленными признаками ХЗВ (сотрудники органов Министерства внутренних дел). Предмет исследования — трудоспособность и качество жизни. Объем исследования — 42 человека с ХЗВ (тестовая группа) и 18 мужчин без ХЗВ (контрольная группа). Критерии включения в контрольную группу: мужской пол, нормальный уровень артериального давления (АД), возраст 30–50 лет. Критерии исключения для пациентов обеих групп: употребление наркотиков, онкологические заболевания, эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патология надпочечников), острые и хронические заболевания дыхательной системы, перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних 2 недель, острые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит), дифференцированные дисплазии соединительной ткани, анемии, гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, профессиональные спортсмены, переломы и операции на нижних конечностях, травмы позвоночника и головного мозга, органические заболевания центральной нервной системы и спинного мозга. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю».

В тестовой группе медиана и Q_1 – Q_3 продолжительности АГ со слов пациентов составила 6 (2–9)

лет, в контрольной — 5 (5–7) лет ($p = 0,46$). Характеристика групп представлена в таблице 1.

Критерием АГ считали уровень систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и выше, критерием нормального АД считали уровень САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст. [9]. Тестовая группа пациентов была сформирована по результатам врачебного осмотра с учетом только клинических проявлений (С — clinic), без учета этиологии, анатомической локализации и патогенеза, что соответствует существующей классификации диагностических критериев СЕАР и ассоциации флебологов России [10, 11]. У 42 пациентов при осмотре были выявлены следующие объективные признаки ХЗВ и их сочетания:

С1 — телеангиэктазии (венозные паучки) или ретикулярные вены;

С2 — варикозно-измененные подкожные вены;

С3 — отек.

Более выраженных изменений (С4, С5, С6) не было выявлено.

Качество жизни оценивали с помощью анкеты CIVIQ-2, каждый ответ оценивали соответствующим баллом, а также анализировали общую сумму баллов, полученную у каждого пациента, увеличение числа баллов трактовали как снижение качества жизни [12, 13]. Работоспособность определяли по балльной системе шкалы СЕАР, согласно которой любая жалоба пациента, отмеченная в анкете, соответствует снижению его трудоспособности [11].

Место исследования — госпиталь ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю». Тип исследования — поперечный, нерандомизированный. Период исследования: сентябрь 2017 — май 2018 годов. Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера»

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТОВОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

Признак	Тестовая группа, n = 42	Контрольная группа, n = 18	p-значение
	Me (Q ₁ – Q ₃)		
Возраст, годы	43 (40–45)	44 (38–46)	0,43
Рост, см	176 (174–181)	176 (173–178)	0,40
Масса тела, кг	99 (92–102)	96 (84–102)	0,66
САД, мм рт. ст.	147 (144–160)	148 (144–154)	0,79
ДАД, мм рт. ст.	101 (91–100)	102 (92–103)	0,53
ЧСС, уд./мин.	74 (68–78)	76 (68–78)	0,43

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ТАБЛИЦЫ СОПРЯЖЕННОСТИ МЕЖДУ ТЕСТОВОЙ
И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАМИ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО ВЫРАЖЕННОСТИ ЖАЛОБ
(ОТ 1 ДО 5 БАЛЛОВ)**

Симптомы	Тестовая группа, n = 42					Контрольная группа, n = 18					χ^2	р- значе- ние
	баллы											
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	Абсолютное число случаев											
1. В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в обла- сти лодыжек и голеней, если да, то какой интенсивности?	18	12	12	0	0	18	0	0	0	0	17,1	0,000
2. Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили/ ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4 недель?	18	14	10	0	0	12	4	2	0	0	2,9	0,22
3. Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4 недель?	28	14	0	0	0	18	0	0	0	0	12,6	0,002
4. В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий, перечисленных ниже?												
Долго стоять	8	24	8	2	0	10	4	2	2	0	10,1	0,022
Подниматься по лестнице	14	18	10	0	0	14	2	2	0	0	10,2	0,006
Низко нагибаться, становиться на колени	20	16	4	2	0	16	2	0	0	0	9,2	0,034
Быстро идти	24	10	6	2	0	14	4	0	0	0	4,2	0,31
Ехать в транспорте, автомобиле	24	14	4	0	0	18	0	0	0	0	11,0	0,004
Выполнять работу по дому (стоять на кухне, гладить, убирать квартиру, делать ручную работу)	20	18	4	0	0	18	0	0	0	0	14,6	0,0001
Посещать театр, ходить в кино, в гости	28	12	2	0	0	18	0	0	0	0	7,6	0,02
Заниматься спортом, выдерживать значительные физические нагрузки	8	18	14	0	2	10	8	0	0	0	12,4	0,006
5. Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени приведенные ниже фра- зы соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели?												
Я взвинчен	18	18	6	0	0	10	6	2	0	0	0,6	0,66
Я быстро устаю	10	20	10	2	0	8	10	0	0	0	7,0	0,09
Я чувствую, что обременяю других	32	8	2	0	0	18	0	0	0	0	5,1	0,07
Я всегда должен предпринимать меры предосторож- ности (распрямлять и вытягивать ноги, избегать долго стоять)	10	18	8	6	0	10	6	0	2	0	7,6	0,07
Я стесняюсь вида своих ног	32	6	2	2	0	18	0	0	0	0	5,1	0,21
Я быстро раздражаюсь	18	18	6	0	0	12	6	0	0	0	4,2	0,11
Я испытываю затруднения	14	24	4	0	0	12	6	0	0	0	3,6	0,11
Мне трудно начинать двигаться по утрам	14	18	6	4	0	12	2	4	0	0	9,2	0,034
Я чувствую себя потерянным	34	8	0	0	0	16	2	0	0	0	0,14	0,70

Минздрава России (протокол № 6 от 28 июня 2017 года). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.1 с помощью непараметрической статистики, так как проверка основных изучаемых показателей на вероятность нормальности распределения с помощью критерия Н. Лиллиефорс подтвердила их асимметрию ($p < 0,05$). Результаты описательной статистики представле- ны как медианы (Me) со значениями первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. Сравнение вариацион- ных рядов двух независимых групп выполняли с применением критерия Mann–Whitney U-test, сравнение долей и дискретных данных — при по- мощи таблицы сопряженности с использованием

критерия χ^2 . Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение качества жизни показало, что общая сумма баллов из анкеты качества жизни у пациен- тов тестовой группы составила 840, из которых 448 (53,3 %) баллов зарегистрированы у мужчин с АГ, имеющих жалобы. В контрольной группе эти дан- ные составили 360 баллов и 80 (22,2 %) баллов со- ответственно. Сравнение данных долей выявило, что в тестовой группе качество жизни по резуль- татам анкеты было ниже, чем в группе контроля ($\chi^2 = 50,6$, $p = 0,0001$). Сравнительный анализ каж- дого ответа на вопросы анкеты выявил, что сни-

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЧАСТОТЫ СНИЖЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ
МЕЖДУ ТЕСТОВОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАМИ

Симптом	Характеристика	Тестовая группа, n = 42	Контрольная группа, n = 18	p-значение
Уровень снижения работоспособности		Абс. (%)		
	бессимптомное течение	12 (29 %)	18 (100 %)	—
	наличие симптомов заболевания, больной трудоспособен и обходится без поддерживающих средств	30 (71 %)	0	0,001
	больной может работать в течение 8 часов только при использовании поддерживающих средств	0	0	—
	больной нетрудоспособен даже при использовании поддерживающих средств	0	0	—

жение качества жизни было обусловлено болевым синдромом в ногах, который беспокоил пациентов тестовой группы не только днем при повседневной и при повышенной физической активности, но и нарушал сон по ночам. Боль явилась ведущим фактором, который влияет на состояние пациентов тестовой группы, чаще вызывая затруднения движения по утрам ($p = 0,034$). Результаты сравнительного анализа частоты и выраженности жалоб представлены в таблице 2.

Оценка работоспособности в обеих группах показала, что случаи ее снижения были отмечены у большинства пациентов тестовой группы, по сравнению с контрольной группой, где случаев снижения трудоспособности не зафиксировано. Все случаи снижения работоспособности соответствовали характеристикам начального уровня, что позволяло мужчинам тестовой группы оставаться трудоспособными и обходиться без лекарств и поддерживающих средств для лечения ХЗВ (табл. 3). Признаки более выраженного снижения трудоспособности в тестовой группе не зарегистрированы.

Обсуждение

Венозный кровоток является частью системы кровообращения, поэтому патология артериального кровотока часто сочетается с патологией вен [5, 6, 14]. Выполненное в Финляндии популяционное исследование 6874 человек показало, что варикозные поражения вен нижних конечностей сочетаются с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Результаты нашего исследования показывают: коморбидность АГ и ХЗВ увеличивает страдания пациентов, особенно мужчин трудоспособного возраста

как наиболее социально активной части населения [16, 17]. Данная коморбидность не только снижает качество жизни и трудоспособность, но и увеличивает эмоциональный дискомфорт, обусловленный болезненными ощущениями. Боль в ногах при ХЗВ у пациентов с АГ может выступать в качестве длительного стресса — прогностически неблагоприятного фактора развития неконтролируемой АГ и венозной гипертензии, неэффективной антигипертензивной терапии, увеличения риска развития сосудистых осложнений. Причину развития болевого синдрома в ногах надо искать в патогенезе ХЗВ, прежде всего — в повышении венозного давления у пациентов с АГ, которое способствует развитию варикозного поражения вен и венозной недостаточности нижних конечностей [14]. Считаем, что наличие ХЗВ при АГ у мужчин необходимо оценивать как фактор риска снижения качества жизни и трудоспособности.

Выводы

Коморбидность АГ и ХЗВ у мужчин 30–50 лет снижает качество жизни в 53,3 % случаев и в 71 % случаев снижает работоспособность. Ведущими причинами снижения является боль в ногах и затруднения движения по утрам.

Благодарность / Acknowledgement

Благодарим Ларису Николаевну Лужину и Марину Германовну Нечаеву за помощь в организации исследования. / The authors would like to thank Larisa Luzhina and Marina Nechaeva for assistance in the study organization.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000.0000000066>
2. Шляхто Е. В., Конради А. О., Звартау Н. Э. Артериальная гипертензия. Кардиология (Национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 382–398. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE. Arterial hypertension. In: Shlyakhto EV. (editor). Arterial Hypertension. Cardiology (National guidelines). М.: GEOTAR-Media, 2015. P. 382–398. In Russian].
3. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;5(22):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440 [Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;5(22):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440. In Russian].
4. Уметов М. А., Хоконова Т. М., Аджиева И. А. Исследование параметров центральной гемодинамики и качество жизни больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии. Научные известия. 2016;(4):112–117. [Umetov MA, Khokonova TM, Adzhieva IA. Central hemodynamics and quality of life of patients with chronic kidney disease and arterial hypertension receiving combined therapy. Nauchnye Izvestiya = Scientific News. 2016;(4):112–117. In Russian].
5. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff Th. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. Vasa. 2014;43(2):88–99. doi:10.1024/0301-1526/a000335
6. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;48(2):208–14. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.017
7. Селиверстов Е. И., Авакьянц И. П., Никишков А. С., Золотухин И. А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. Флебология. 2016;1:35–42. doi:10.17116/flebo201610135-42 [Seliverstov EI, Avak'yants IP, Nikishkov AS, Zolotukhin IA. Epidemiology of chronic venous disease. Flebologiya = Phlebology. 2016;1:35–42. In Russian].
8. Кулишова Т. П., Баранова Л. Н., Каркавина А. Н. Непосредственные и отдаленные результаты оценки качества жизни работников локомотивных бригад со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(84):84. [Kulishova TP, Baranova LN, Karkavina AN. Immediate and long-term results of assessing the quality of life of workers in locomotive teams with stress-induced arterial hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(S):84. In Russian].
9. 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. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2013;2(2):1–48. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. Flebologiya = Phlebology. 2013;2(2):1–48. In Russian].
11. Eklöf B. Revision of the CEAP classification. 10 years after its introduction in 1994. Medicographia. 2006;2(28):175–180.
12. Franks PJ, Wright DD, Fletcher AE, Moffatt CJ, Stirling J, Bulpitt CJ et al. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease. Eur J Surg. 1992;158(3):149–155.
13. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). Qual Life Res. 1996;5(6):539–554.
14. Туев А. В., Хлынова О. В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Российский кардиологический журнал. 2003;5:39–41. doi:10.15829/1560-4071-2003-5-39-41 [Tuyev AV, Khlynova OV. Status of venous hemodynamics in patients with arterial hypertension in various age groups. Russian Journal of Cardiology. 2003;5(6):39–41. In Russian].
15. Mäkitäälä LA, Ahti TM, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO. Persons with varicose veins have a high subsequent incidence of arterial disease: a population-based study in Tampere, Finland. Angiology. 2007;58(6):704–709. doi:10.1177/0003319707299202
16. Пфау Т. В., Вайс А. В. Качество жизни больных артериальной гипертензией в зрелом возрасте. Наука. Мысль: электронный периодический журнал. 2016;9:55–59. [Pfau TV, Wais AV. Quality of life in patients with arterial hypertension in adulthood. Nauka. Mysl': Elektronnyj Periodicheskiy Zhurnal = Science. Thought: Electronic Periodic Journal. 2016;9:55–59. In Russian].
17. Каратаева О. В., Панова Е. И., Цыпленкова Н. С., Морозова Е. П. Влияние ожирения на качество жизни у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией. Архив внутренней медицины. 2015;1(2):41–55. [Karataeva OV, Panova EI, Cyplenkova NS, Morozova EP. Effect of obesity on the quality of life in men of working age with arterial hypertension. Arkhiv Vnutrennej Meditsiny = Archives of Internal Medicine. 2015;1(2):41–55. In Russian].

Информация об авторах

Баев Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России;

Вагапов Тимур Фаритович — заместитель главного врача ФКУЗ «МСЧ МВД России по Пермскому краю».

Author information

Valerij M. Baev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care, E. A. Vagner Perm State Medical University;

Timur F. Vagapov, MD, Deputy Chief Physician, Hospital of the Ministry of Home Affairs of Russia in the Perm Region.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-056.527

Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией

**Е. В. Цветкова, Т. Л. Каронова, Е. Ю. Васильева,
В. Н. Солнцев, Е. Н. Гринева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Цветкова Елена Васильевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)702–68–00.
E-mail: etsvetkova86@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
08.09.18 и принята к печати 20.10.18.*

Резюме

Актуальность. Некоторые исследования последних лет показали, что терапия препаратами из группы статинов, используемая для лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), может оказывать влияние на уровень 25(ОН)D крови. Однако данные о наличии такой связи остаются весьма противоречивыми. **Цель исследования** — оценить влияние терапии аторвастатином на уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных абдоминальным ожирением и дислипидемией. **Материалы и методы.** В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 41 до 57 лет с наличием абдоминального ожирения и дислипидемии. Основную группу составили 45 женщин, имеющих более двух факторов риска ССЗ, которым назначена терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки, группу сравнения — 21 женщина. Исходно и через 6 месяцев наблюдения проводились антропометрические измерения (масса тела, рост, расчет индекса массы тела, окружность талии, окружность бедер), лабораторные (липидный спектр, глюкоза плазмы крови, С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа) и инструментальные методы исследования (систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление). **Результаты.** По результатам проведенного исследования, дефицит витамина D выявлен у 62,1 % обследованных. На фоне терапии аторвастатином отмечалось как значимое снижение атерогенных липопротеинов, так и повышение концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в среднем на 6,2 нг/мл (40,3 %). Нами не выявлено связей между повышением концентрации 25(ОН)D и снижением общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридами ($p > 0,05$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования показали, что терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки на протяжении 6 месяцев ассоциирована как со снижением атерогенных липопротеинов, так и с повышением концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови.

Ключевые слова: 25(ОН)D, абдоминальное ожирение, дислипидемия, аторвастатин

Для цитирования: Цветкова Е. В., Каронова Т. Л., Васильева Е. Ю., Солнцев В. Н., Гринева Е. Н. Терапия аторвастатином и уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):562–569. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-562-569

Atorvastatin therapy and serum 25(OH)D level in women with abdominal obesity and dyslipidemia

E. V. Tsvetkova, T. L. Karonova, E. Y. Vasilyeva,
V. N. Solntsev, E. N. Grineva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena V. Tsvetkova,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, Russia,
197341.
Phone/fax: +7(812)702-68-00.
E-mail: etsvetkova86@gmail.com

Received 8 September 2018;
accepted 20 October 2018.

Abstract

Objective. Recent studies showed that statin therapy in patients with cardiovascular diseases (CVD) could increase serum 25(OH)D level. However, data remain unclear. **The aim** of the study was to assess serum 25(OH)D level in patients with abdominal obesity and dyslipidemia before and after atorvastatin therapy. **Design and methods.** We included 66 women, aged 41 to 57 years, with abdominal obesity and dyslipidemia. The group 1 included 45 women with more than two CVD risk factors and received atorvastatin treatment, and the group 2 (control group) included 21 women. All patients underwent anthropometric measurements (body weight, height, body mass index, waist and hip circumferences), laboratory (serum lipid profile, fasting plasma glucose, C-reactive protein, alaninaminotransferase and aspartataminotransferase, creatine-phosphokinase levels) and instrumental methods (diastolic and systolic blood pressure) at baseline and after six months. **Results.** Our study showed vitamin D deficiency in 62,1 % participants. Atorvastatin therapy was associated with the decrease in atherogenic lipoproteins and increase in serum 25(OH)D level by 6,0 ng/ml (40,3 %). We did not find correlations between increase in 25(OH)D level with a decrease in total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides ($p > 0,05$). **Conclusions.** Our study shows that 6-month therapy with atorvastatin (40 mg per day) associated with the decrease in atherogenic lipoprotein levels and increase in serum 25(OH)D concentration.

Key words: 25(OH)D, abdominal obesity, dyslipidemia, atorvastatin

For citation: Tsvetkova EV, Karonova TL, Vasilyeva EY, Solntsev VN, Grineva EN. Atorvastatin therapy and serum 25(OH)D level in women with abdominal obesity and dyslipidemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):562-569. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-562-569

Введение

В течение последних десятилетий в качестве наиболее эффективных гиполипидемических препаратов в клинической практике широко используются ингибиторы 5-гидрокси-метилглутарил-кофермент-А редуктазы (5-ГМГ-КоА), к которым относятся препараты группы статинов [1]. Статины зарекомендовали себя как средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Так, по данным исследователей, в США в 2010 году около четверти

взрослого населения (около 58 млн человек) уже принимали, а 12,8 млн человек могли рассматриваться как потенциальные кандидаты для терапии статинами. За период с 1994 по 2008 годы потребление статинов во всем мире значительно выросло, и только в США за этот период времени оно увеличилось с 1,6 до 12,5 % [4]. В России такие статистические данные до настоящего времени отсутствуют, однако известно, что в 2012 году среди больных атеросклерозом только 7 % получали статины [5]. Длительное использование этих пре-

паратов в медицинской практике позволило изучить не только их гиполипидемическое действие, но и выявить новые плеiotропные эффекты этого класса. К одному из таких возможных эффектов можно отнести положительное влияние на уровень 25(OH)D в сыворотке крови. В настоящее время хорошо изучена взаимосвязь дефицита витамина D с различными заболеваниями, включая патологию сердечно-сосудистой системы, онкологические и аутоиммунные заболевания [6–10]. По данным ВОЗ, в 2008 году недостаточность и дефицит витамина D зарегистрированы у 30–50 % жителей Земли [11]. По результатам отечественных исследователей, дефицит и недостаточность витамина D встречается у 80 % исследуемой популяции [12]. Связь между приемом статинов и уровнем обеспеченности витамином D описана лишь в некоторых исследованиях [11–14]. Однако механизмы, при помощи которых они влияют на уровень 25(OH)D, изучены не до конца. В определенной степени их взаимосвязь можно объяснить особенностями метаболизма витамина D в печени. Известно, что образование 25(OH)D и метаболизм статинов происходят с участием фермента системы цитохрома P450 — CYP3A4. Связывание активного сайта этого фермента с ингибиторами 5-гидроксиметилглутарил-кофермента А (5-ГМГ-КоА) может опосредованно повышать концентрацию 25(OH)D в крови при условии достаточной инсоляции [15]. Однако влияние на уровень 25(OH)D со стороны статинов нельзя рассматривать как класс-эффект. На сегодняшний день имеются сведения, свидетельствующие, что только аторвастатин и розувастатин (но не флувастатин и симвастатин) обладают такими свойствами [16]. В то же время некоторые исследователи предполагают, что прием ингибиторов 5-ГМГ-КоА может оказывать и противоположный эффект, а именно — снижать уровень 25(OH)D путем уменьшения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) сыворотки крови, который является основным носителем витамина D в кровяном русле [17]. Доказательством этому могут служить результаты метаанализов, обобщившие результаты исследований последних лет, посвященных изучению связи между терапией статинами и уровнем 25(OH)D, которые не дают однозначного ответа на вопрос, влияют или нет статины, и если влияют, то каким образом, на уровень витамина D [18, 19].

Цель исследования — оценить влияние терапии аторвастатином на уровень 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с нарушениями липидного обмена.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Санкт-Петербурге на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 41 до 57 лет (средний возраст — 50,7 года), с абдоминальным ожирением и дислипидемией, подписавших информированное согласие, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все пациентки исходно были разделены на две группы и обследованы дважды с интервалом 6 месяцев по идентичной программе. В основную группу было включено 45 женщин с абдоминальным ожирением, дислипидемией и дополнительными факторами риска ССЗ, среди которых рассматривались курение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет. Им была назначена терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки (АЛСИ Фарма, Россия). Пациентки, у которых установлены только абдоминальное ожирение и дислипидемия (14 человек) или в сочетании с еще одним фактором риска (7 человек), но которые отказались от терапии статинами или не переносили данное лечение, составили группу сравнения (всего 21 женщина). Им были рекомендованы гипохолестериновая диета и соблюдение регулярной физической активности, согласно Международным рекомендациям и Рекомендациям Российского кардиологического общества и Научного общества атеросклероза [20, 21]. Критериями исключения из исследования являлись: исходная терапия гиполипидемическими препаратами; терапия препаратами витамина D; посещение солярия и длительное пребывание в странах с повышенной инсоляцией; клинически значимые заболевания печени, почек, которые могли бы оказать влияние на метаболизм витамина D; прием глюкокортикостероидов, а также случаи, при которых противопоказана терапия статинами. Включение пациентов в исследование осуществляли в период сентябрь–май с исключением летних месяцев года.

Диагноз ожирения устанавливался на основании показателя индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле Кеттле. Согласно Рекомендациям ВОЗ, ожирение I степени диагностировали при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², ожирение II степени — при ИМТ 35,0–39,9 кг/м², ожирение III степени — при ИМТ более 40,0 кг/м² [19–21]. Диагноз абдоминального ожирения устанавливался на основании показателя окружности талии (ОТ), равного или превышающего 80 см [22]. Также проводилось измерение окружности бедер (ОБ) и рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ.

Показатели липидного спектра крови оценивались стандартным ферментативным методом с использованием набора реактивов для анализатора Roche Diagnostics Cobas Integra 400 (Германия). Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF), за дислипидемию принимались повышение значений общего холестерина (ОХС) более 5,2 ммоль/л, или уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, или уровня ХС ЛПНП более 2,5 ммоль/л или снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ниже 1,2 ммоль/л [22]. Тип дислипидемии оценивался согласно критериям Фредриксона [23].

Оценка 25(ОН)D в сыворотке крови проводилась иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(ОН)D < 20 нг/мл, недостаточность — при уровне 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл, за нормальный уровень обеспеченности витамина D принималась концентрация, равная или более 30 нг/мл [24]. Изменение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на фоне наблюдения считалось значимым тогда, когда исходное значение показателя, соответствующее диапазону дефицита витамина D, переходило в диапазон недостаточности или нормы, а при исходном значении, соответствующем недостаточности витамина D, — в диапазон нормы.

Биохимический анализ крови — уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) — проводился с помощью кинетического метода на анализаторе Abbot Architect c-440 (США).

Динамика изменений показателя x характеризовалась величиной относительного изменения dx в процентах (%): $dx = (x_2 - x_1) / x_1 \times 100\%$, где

x_1 — исходное значение, а x_2 — значение через 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v7 (StatSoft, USA, Tulsa, OK). Учитывая небольшой размер групп и отличие распределений большинства количественных показателей от нормального, сравнение групп по этим показателям проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, а характеристики групп описывались с помощью медианы и квартилей. Изменение показателей оценивалось с помощью критерия Вилкоксона. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Результаты исследования показали, что женщины основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличались по антропометрическим показателям (ОТ, соотношение ОТ/ОБ, ИМТ) и уровню артериального давления (табл. 1).

Было выявлено, что из всех, включенных в исследование, у 48 женщин (69,5%) диагностировано ожирение I степени, у 18 женщин — ожирение II степени (23,2%), у трех женщин (4,3%) — ожирение III степени.

Необходимо отметить, что в основной группе ожирение II степени встречалось несколько чаще, чем у женщин группы сравнения (29 и 19% соответственно), но различие было незначимо ($p = 0,39$).

Исходные показатели липидного профиля и уровень 25(ОН)D у обследованных женщин представлены в таблице 2. Выявлены значимые различия в исходном уровне ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Показатель	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p-значение
Возраст, годы	52 (50; 54)	51 (47; 53)	0,39
ИМТ, кг/м ²	32,4 (31,0; 36,1)	32,1 (31,3; 34,9)	1,00
ОТ, см	101 (96; 106)	98 (90; 102)	0,44
ОТ/ОБ	0,87 (0,82; 0,90)	0,85 (0,81; 0,87)	0,21
САД, мм рт. ст.	125 (120; 130)	130 (120; 145)	0,26
ДАД, мм рт. ст.	80 (70; 80)	80 (75; 80)	0,37
Менопауза, n (%)	36 (80,0%)	11 (52,4%)	0,04
Курение, n (%)	12 (26,7%)	3 (14,3%)	0,35
АГ, n (%)	39 (86,7%)	4 (19,1%)	< 0,001
СД/НТГ, n (%)	25 (55,6%)	0 (0,0%)	< 0,0001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 2

ИСХОДНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Показатель	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p-значение
ОХС, ммоль/л	6,9 (6,4; 7,6)	5,9 (5,8; 6,2)	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,1)	3,8 (3,0; 4,2)	0,0002
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28 (0,88; 1,32)	1,30 (0,80; 1,40)	0,76
ТГ, ммоль/л	1,68 (1,26; 2,56)	1,75 (1,09; 1,85)	0,58
АЛТ, ммоль/л	23,7 (17,2; 30,2)	18,0 (14,4; 26,0)	0,14
АСТ, ммоль/л	24,8 (18,9; 32,9)	20,9 (18,5; 29,4)	0,50
КФК, Ед/л	115,0 (102,0; 151,0)	121,3 (103,0; 146,3)	0,48
25(ОН)D, нг/мл	18,5 (14,9; 22,3)	21,1 (14,1; 25,5)	0,26

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D.

Таблица 3

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Группа 1 (n = 45)	p1	Группа 2 (n = 21)	p2	p2–1
ИМТ	–1,1 (–2,6; 0,3)	0,008	–2,9 (–4,6; –1,9)	0,004	0,02
ОТ/ОБ	0,0 (–2,3; 1,0)	0,09	0,0 (–2,3; 1,2)	0,63	0,53
ОХС	–26,9 (–35,7; –16,1)	< 0,0001	–5,1 (–9,4; –3,3)	0,0004	< 0,0001
ХС ЛПНП	–45,1 (–55,2; –36,8)	< 0,0001	–9,5 (–15,2; –3,7)	0,004	< 0,0001
ХС ЛПВП	58,3 (22,2; 100,0)	< 0,0001	27,3 (0,0; 87,5)	0,006	0,13
ТГ	–27,8 (–49,4; –11,9)	< 0,0001	–1,1 (–16,7; 11,8)	0,79	0,0002
Глюкоза	–6,5 (–12,1; 2,4)	0,0005	–3,4 (–6,6; 3,9)	0,38	0,08
АЛТ	–7,5 (–26,7; 12,6)	0,07	–5,5 (–17,9; 17,7)	0,26	0,86
АСТ	–8,4 (–19,9; 17,5)	0,25	–5,6 (–21,2; 11,7)	0,38	0,90
КФК	–2,6 (–23,3; 5,3)	0,08	–11,8 (–28,3; –2,3)	0,002	0,09

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; p1 — значимость изменений в основной группе; p2 — значимость изменений в группе сравнения; p2–1 — значимость различий между группами.

Таблица 4

КОНЦЕНТРАЦИЯ 25(ОН)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИСХОДНО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Параметр	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	p2
Концентрация 25(ОН)D исходно, нг/мл	18,5 (14,9; 22,3)	21,1 (14,1; 25,5)	0,26
Концентрация 25(ОН)D через 6 месяцев лечения, нг/мл	24,5 (21,5; 29,5)	19,8 (15,8; 24,1)	0,008
p1	< 0,0001	0,39	
Относительные изменения 25(ОН)D, %	40,3 (15,9; 73,9)	10,1 (–5,5; 30,2)	0,0002

Примечание: 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; p1 — значимость различий внутри группы; p2 — значимость различий между группами.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови выявил преобладание дислипидемии II типа у обследованных женщин, из них тип IIa встречался у 38 человек, тип IIb — у 30 человек, у 8 женщин имели место смешанные варианты нарушений липидного обмена.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови исходно находился в диапазоне 10,4–27,1 нг/мл и в среднем составил $19,4 \pm 4,5$ нг/мл. Дефицит витамина D выявлен у 41 (62,1 %) женщины, у 25 человек (37,9 %) диагностирован недостаток витамина D. Нормальный уровень 25(OH)D крови не выявлен ни у одной включенной в исследование женщины. Средний уровень 25(OH)D в группах исследования значимо не отличался ($p = 0,26$) (табл. 2).

Через 6 месяцев наблюдения установлено изменение показателя ИМТ в обеих группах. На фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг в сутки наблюдалось значимое снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы и повышение уровня ХС ЛПВП крови. В то же время у женщин группы сравнения, не получавших терапию статинами, также отмечались снижение ОХС, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, однако изменение этих показателей было менее значимым, чем в основной группе исследования (табл. 3).

Анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии аторвастатином выявил, что у 18 женщин уровень 25(OH)D из диапазона дефицита витамина D перешел в недостаток, у двух женщин концентрация 25(OH)D, исходно соответствующая дефициту, повысилась до нормального значения, а у 7 женщин, имевших на момент включения недостаток витамина D, на фоне терапии уровень 25(OH)D достиг нормы. Таким образом, на фоне 6 месяцев терапии аторвастатином в дозе 40 мг в сутки у 27 человек (60 %) наблюдался значимый прирост 25(OH)D. У остальных 18 женщин основной группы наблюдения на фоне лечения хоть и имелось повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, но, как и у лиц группы сравнения, оно было незначительным. В среднем в основной группе лечения через 6 месяцев терапии аторвастатином прирост концентрации 25(OH)D в сыворотке крови составил 40,3 %, или 6,2 нг/мл. В то же время в группе сравнения изменений данного показателя не наблюдалось (табл. 4).

Несмотря на значимый прирост 25(OH)D в сыворотке крови на фоне терапии аторвастатином, результаты корреляционного анализа не выявили значимой связи между повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови и снижением ОХС, ХС ЛПНП и ТГ ($p > 0,05$). Также анализ таких факторов, как возраст, ИМТ, ОТ, факт курения и его длительность,

наличие АГ или нарушений метаболизма глюкозы, показал, что ни один из них или сочетание факторов не оказывали влияние на изменение показателя 25(OH)D у обследованных женщин на фоне терапии аторвастатином.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показали наличие связи между терапией аторвастатином в дозе 40 мг в сутки и повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией. До настоящего времени нет единых представлений о механизмах таких связей. В литературе обсуждается существование нескольких возможных вариантов. Так, известно, что статины, представляющие собой препараты группы ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, подразделяются на липофильные и гидрофильные [25, 26]. Аторвастатин относится к липофильным статинам и подвергается метаболизму в кишечнике и печени с помощью фермента CYP3A4 [27]. В то же время первоначальный этап синтеза витамина D из 7-деоксихолестерола происходит в печени с образованием промежуточной неактивной формы — 25(OH)D под влиянием того же фермента — CYP3A4 [28]. Связывание аторвастатина с активным сайтом фермента CYP3A4, возможно, приводит к повышению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [29]. Другой механизм был предположен командой исследователей во главе с S. E. Makariou (2012) и заключается в ингибировании статинами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы, которое приводит к накоплению 7-дегидрохолестерола, увеличивая пул субстрата для дальнейшего синтеза витамина D [15]. Кроме этого, имеются предположения о возможном усилении экспрессии мембранных рецепторов тонкого кишечника (SR-BI, CD36, NPC1L1) под влиянием аторвастатина, которые участвуют в переносе холестерина через мембраны энтероцитов [30]. Как известно, всасывание витамина D в кишечнике является не просто диффузным пассивным процессом, а носит активный характер, в котором принимают участие вышеперечисленные переносчики, и терапия статинами может напрямую оказывать влияние на скорость данного процесса. Подтверждением этому являются результаты экспериментальных исследований, показавших 50-процентное усиление активности мПНК SR-BI у кроликов при терапии аторвастатином в течение 6 недель. При проведении такого же эксперимента *in vitro* установлено, что индукция экспрессии мПНК SR-BI под действием аторвастатина носит дозозависимый характер. Так, при концентрации аторвастатина в крови 0,1,

1,0 и 10 нмоль/л отмечалось увеличение активации экспрессии мРНК SR-BI на 76,2; 105,8 и 161,9% соответственно ($p < 0,01$) [31]. Таким образом, оба механизма терапии аторвастатином могут приводить к увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Однако, как показали результаты настоящего исследования, не у всех лиц, получающих одинаковую дозу аторвастатина, наблюдалась положительная динамика концентрации 25(OH)D крови. Известно, что наличие ожирения и степень его выраженности могут оказывать негативное влияние на уровень обеспеченности витамином D и, возможно, сказываться на приросте 25(OH)D [32]. К сожалению, результаты данной работы, как и данные некоторых других исследователей [19], не выявили влияния таких факторов, как возраст, значение ОТ, ИМТ, факт курения, наличие АГ и нарушений метаболизма глюкозы на динамику уровня 25(OH)D у женщин, получавших аторвастатин, что делает необходимым поиск других, в том числе генетических, маркеров, а также проведение дальнейших исследований с включением большего числа обследованных, включая и лиц мужского пола.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки может обладать плеiotропным эффектом в виде повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Такой эффект, безусловно, необходимо учитывать в клинической практике, так как больным с ожирением при совместном использовании статинов и препаратов витамина D может понадобиться меньшая доза для лечения недостатка или дефицита витамина D.

Выводы

1. Дефицит и недостаток витамина D широко представлены у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией.

2. Терапия аторвастатином в дозе 40 мг в сутки на протяжении 6 месяцев ассоциирована не только со снижением концентрации атерогенных фракций липидов, но и с повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин с абдоминальным ожирением и дислипидемией, имеющих исходно дефицит и недостаток витамина D.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financing

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диа-

бета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The paper is supported by the Russian Scientific Foundation (Project 17-75-30052) «Personalized therapy of obesity and type 2 diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction».

Список литературы / References

- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–1839. doi:10.1016/S0140-6736(07)61778-4
- Busch N, Kelsberg G, Kendall SK, Krist A. Do statins reduce the risk of stroke? *J Fam Pract*. 2004;53(7):567–586. doi:10.1056/NEJMoa061894
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FA et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. doi:10.1001/jama.2016.15450
- Quek RGW, Fox KM, Wang L, Li L, Gandra SR, Wong ND. A US claims-based analysis of real-world lipid-lowering treatment patterns in patients with high cardiovascular disease risk or a previous coronary event. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):495–500. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.035
- Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;8(2):61–94. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77 [Russian recommendations on diagnostics and corrections of lipid exchange disturbances with the purpose to prevent and to treat atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2012;8(2):61–94. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-7-77].
- Pinelli N, Jaber L, Brown M, Herman W. Serum 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance, metabolic syndrome and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1371–1375. doi:10.2337/dc09-2199
- Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896–911. doi:10.4239/wjd.v6.i7.896
- DeMille DM, Piscitelli M, Ocker A, Vuong C, Hartner L, Lynch MP. Vitamin D deficiency in the oncology setting. *J Community Support Oncol*. 2014;12(1):13–19. doi:10.12788/jco.0004
- Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *J Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):256–266. doi:10.1007/s12016-012-8342-y
- Каронова Т. Л., Цветкова Е. В., Ключина А. А., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Костарева А. А. и др. Уровень 25(OH) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе Apol полиморфизма гена рецептора витамина D. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):67–75. [Karonova TL, Tsvetkova EV, Klushina AA, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Kostareva AA et al. Vitamin D and components of metabolic syndrome in women of reproductive age with different genotypes of vitamin D receptor gene Apol polymorphism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):67–75. In Russian].
- Lee JH, O'Keefe JH, Donald DB, Hensrud D, Michael MP, Holick F. Vitamin D Deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(24):1949–1956. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.050
- Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и др. Распространенность

дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. Остеопороз и остеопатии. 2013; 16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7 [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation among residents of St Petersburg and Petrozavodsk. Osteoporosis and Osteopathy. 2013;16(3):3–7. In Russian. doi:10.14341/osteo201333-7].

13. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова М.В., Галкина О.В. и др. Дефицит витамина D — фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2012;18(1):25–31. [Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, Belyaeva OD, Budanova MV, Galkina OV et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and type 2 diabetes mellitus in reproductive age women. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(1):67–75. In Russian].

14. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? Cardiovasc Drugs Ther. 2009;23(4):295–299. doi:10.1007/s10557-009-6181-8

15. Makariou SE, Liberopoulos EN, Agouridis AP, Challa A, Elisaf M. Effect of rosuvastatin monotherapy and in combination with fenofibrate or omega-3 fatty acids on serum vitamin D levels. Cardiovasc Pharmacol Ther. 2012;17(4):382–386. doi:10.1177/1074248412439470

16. Holc MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353–373. doi:10.4065/81.3.353

17. Xu Y, Hashizume T, Shuhart MC, Davis CL, Nelson WL, Sakaki T et al. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3): implications for drug-induced osteomalacia. Mol Pharmacol. 2006;69(1):56–65. doi:10.1002/jbmr.1839

18. Mazidi M, Rezaie P, Vatanparast H, Kengne AP. Effect of statins on serum vitamin D concentrations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2017;47(1):93–101. doi:10.1111/eci.12698

19. Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, Ferretti G, Della Corte C, Nobili V. Impact of statin therapy on plasma vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. Curr Pharm Des. 2017;23(6):861–869. doi:10.2174/1381612822666161006150542

20. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs 092

21. Global Database on Body Mass index. BMI Classification. Source: Adapted from WHO 1995, WHO 2000 and WHO 2004. doi:10.1097/NT.0000000000000092

22. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, International Diabetes Federation, 2006. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.

23. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM et al. Endotext. South Dartmouth (MA): MD Text.com, Inc.; 2000-. Available from: www.endotext.org.

24. Holc MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266–281. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S

25. Ertugrul DT, Yavuz B, Cil H, Ata N, Akin KO, Kucukazman M et al. STATIN-D study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D.

Cardiovasc Ther. 2011;29(2):146–152. doi:10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x

26. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. Clin Pharmacokinet. 1993;24(3):195–202. doi:10.2165/00003088-199324030-00002

27. Bhattacharyya S, Bhattacharyya K, Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. QJM. 2012;105(5):487–491. doi:10.1093/qjmed/hcs001

28. Lees RS, Lees AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. N Engl J Med. 1995;333(10):664–665. doi:10.1056/NEJM199509073331015

29. Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? Lancet. 2006;368(9529):83–86. doi:10.1016/S0140-6736(06)68971-X

30. Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bott R, Nowicki M, Landrier JF et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. Mol Nutr Food Res. 2011;55(5):691–702. doi:10.1002/mnfr.201000553

31. Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, Ye HJ, Wu J. Effect of atorvastatin on SR-BI expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. Clin Chim Acta. 2006;365(1–2):119–124. doi:10.1016/j.cca.2005.08.006

32. Kavarić S, Vuksanović M, Bozović D, Jovanović M, Jeremić V, Radojčić Z et al. Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Vojnosanit Pregl. 2013;70(2):163–169.

Информация об авторах

Цветкова Елена Васильевна — аспирант Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клиническо-диагностической лабораторией ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования Института экспериментальной медицины ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, директор Института эндокринологии ФБГУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Elena V. Tsvetkova, MD, PhD Student, Endocrinology Institution, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Y. Vasilyeva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Vladislav N. Solntsev, Senior Scientist, Scientific Research Laboratory of Mathematical Modeling, Experimental Medicine Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12.127:616.053.2:616-056.52

Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей

А. Г. Кедринская^{1,2}, Н. Б. Куприенко^{1,2},

Г. И. Образцова¹, И. А. Леонова^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куприенко Наталья Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: n-b-k@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
20.01.18 и принята к печати 15.06.18.*

Резюме

Цель исследования — анализ структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от антропометрических показателей у детей школьного возраста (10–17 лет включительно) с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела, проживающих в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** В исследование в соответствии с критериями включения вошли 112 детей 10–17 лет (71 мальчик), средний возраст — $14,0 \pm 2,1$ года. Выделены 3 группы: 60 (54 %) детей (41 мальчик) с ожирением, 26 (23 %) детей (16 мальчиков) с избыточной массой тела, 26 (23 %) детей (14 мальчиков) контрольной группы. Всем детям проводилась антропометрия (длина и масса тела, окружности головы, груди, живота, бедер, окружности запястья, плеча, голени и бедра, нижний сегмент, umbilicalная точка, длина ноги, высота головы) с расчетом индекса массы тела (ИМТ), процента дефицита/избытка массы тела, соотношения окружности живота к окружности бедер и окружности живота к росту. Проводилась эхокардиография по стандартной методике с вычислением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). По перцентильным таблицам выделялись градации ИММЛЖ. Вычислялась относительная толщина стенки миокарда ЛЖ и определялись фенотипы геометрии ЛЖ. **Результаты.** У детей с ожирением выявлены значительно большие, чем в группе контроля, показатели, отражающие размеры ЛЖ (задняя стенка, межжелудочковая перегородка, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ), а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) развивалась у 42,3 % детей с избыточной массой тела и у 58,3 % детей с ожирением. Среди детей с нормальной массой тела у 73,1 % выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у 19,2 % — концентрическое ремоделирование, у 7,7 % — эксцентрическая ГЛЖ. В группе детей с избыточной массой тела нормальная геометрия ЛЖ определялась в 34,5 % случаев, у 7,7 % детей выявлено концентрическое ремоделирование, у 19,2 % отмечена концентрическая ГЛЖ, а у 38,6 % — эксцентрическая ГЛЖ. У детей с ожирением распределение разных типов ремоделирования ЛЖ было следующим: 23,3 % / 3,3 % / 15 % / 58,4 % соответственно. ММЛЖ более тесно коррелировала с площадью тела, окружностью бедра и окружностью плеча,

ИММЛЖ — с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с ГЛЖ. **Заключение.** Избыточная масса тела и ожирение уже с детского возраста являются факторами риска ГЛЖ с развитием различных фенотипов геометрии ЛЖ. Использование антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является доступным способом ранней стратификации кардиоваскулярных рисков у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, дети, гипертрофия левого желудочка, геометрия левого желудочка, антропометрические маркеры

Для цитирования: Кедринская А. Г., Куприенко Н. Б., Образцова Г. И., Леонова И. А. Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):570–580. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580

Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children

A. G. Kedrinskaya^{1,2}, N. B. Kuprienko^{1,2},
G. I. Obratsova¹, I. A. Leonova^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia B. Kuprienko,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: n-b-k@bk.ru

Received 20 January 2018;
accepted 15 June 2018.

Abstract

Objective. The aim of the study was to investigate the anthropometric correlates of left ventricular (LV) structural changes in school-age children (10–17 years old) with overweight and obesity in comparison with children of similar age with normal body weight living in St Petersburg. **Design and methods.** In the study, according to inclusion criteria, 112 children of 10–17 years old (71 boys) were included, the average age was $14,0 \pm 2,1$ years. Three groups were identified: 60 (54 %) children (41 boys) with obesity, 26 (23 %) children (16 boys) with overweight and 26 (23 %) children (14 boys) in the control group. All children underwent anthropometry (height and weight, head, chest, waist, thighs, wrist, shoulder, shin and hip circumference, lower segment length, umbilical point, leg length, head height) with calculation of body mass index (BMI), overweight percent, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio. Echocardiography was performed according to a standard procedure with calculation of LV mass (LVM), LV mass index (LVMI). On the percentile tables grades of LVM and LVMI were allocated. The relative wall thickness was calculated, and the LV geometry phenotypes were determined. **Results.** Echocardiography LV dimensions (posterior wall thickness, interventricular septal thickness, diastolic and systolic LV diameter), as well as LVM and LVMI were higher in obese children compared to control group children. LV hypertrophy (LVH) developed in 42,3 % overweight children and in 58,3 % obese children. Normal LV geometry was found in 73,1 % children with normal body weight, concentric remodeling — in 19,2 % cases, and 7,7 % children had eccentric LVH. In the overweight children group, normal LV geometry was determined in 34,5 %, concentric remodeling — in 7,7 %, concentric LVH — in 19,2 %, and eccentric LVH — in 38,6 %.

In obese children, the distribution of various types of LV remodeling was as follows: 23,3 % / 3,3 % / 15 % / 58,4 %, respectively. We found a stronger correlation between LVM and body surface area, thigh circumference and shoulder circumference, and LVMI with BMI, overweight percent, shoulder circumference and lower segment length. The waist circumference is less associated with LVH in children. **Conclusions.** Since childhood, overweight and obesity are risk factors for LVH and the development of various LV geometry phenotypes. Anthropometric markers of myocardial remodeling is an affordable way of early cardiovascular risk stratification in overweight and obese children.

Key words: overweight, obesity, children, left ventricular hypertrophy, left ventricular geometry, anthropometric markers

For citation: Kedrinskaya AG, Kuprienko NB, Obratsova GI, Leonova IA. Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):570–580. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у 41 миллиона детей моложе пяти лет и у более 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет диагностированы избыточная масса тела или ожирение в 2016 году [1]. В Санкт-Петербурге распространенность избыточной массы тела у детей составляет 18,7%, ожирения — 5,9% [2]. Ожирение — модифицируемый, независимый фактор риска заболевания коронарных артерий, дисфункции желудочков сердца, сердечной недостаточности и аритмий [3]. У взрослых пациентов доказано, что ожирение связано с увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической дисфункцией, которые являются значимыми предикторами неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. По данным Фрамингемского исследования, у взрослых увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на каждые 10 г/м² и относительной толщины стенки ЛЖ на каждые 0,1 единицы повышают риск ССЗ на 33 и 59% соответственно [5]. Исследования, проведенные в последние годы, доказали, что эпидемия детского ожирения привела к значительному увеличению распространенности факторов риска ССЗ [6]. Избыточная масса тела и ожирение у детей ассоциированы со структурными и функциональными нарушениями со стороны сердца [7, 8]. Одним из кардиоваскулярных рисков признано увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [9]. У подростков с ожирением описаны субклинические изменения в архитектонике ткани миокарда, связанные с воспалением и инсулинорезистентностью. Эти изменения предшествуют гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [10].

Характер распределения жира также является важным предиктором фенотипа сердечно-сосудистых нарушений у взрослых [11] и подростков [12]. В литературе имеются работы, в которых обсуждается взаимосвязь индекса массы тела (ИМТ), окружности живота и ГЛЖ при ожирении

у детей. Меньшее число исследований посвящено изучению связи других антропометрических показателей с гемодинамическими нарушениями и ГЛЖ у детей [13, 14].

Уточнение антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является значимым для стратификации рисков. Определение роли избыточной массы тела и ожирения в развитии ремоделирования сердца позволит подойти к оптимизации схем лечения, профилактики и улучшению прогноза.

Цель исследования — анализ структурных изменений ЛЖ в зависимости от антропометрических показателей у детей школьного возраста (10–17 лет включительно) с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела, проживающих в городе Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Дизайн исследования: обсервационное исследование случай–контроль.

Критериями включения являлись: возраст детей обоего пола с 10 до 17 лет, с соответствующими возрасту стадиями полового развития по шкале Таннера, проживающие в Санкт-Петербурге, ИМТ более 85-го перцентиля для основной группы, и от 10-го до 85-го перцентиля для контрольной группы, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения — наличие при комплексном обследовании эндокринных (кроме экзогенно-конституционального ожирения), симптоматических артериальных гипертензий (АГ), органических церебральных заболеваний, острых воспалительных или обострения хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 недели. Исследование прекращалось при отказе пациентов, выявлении обстоятельств, препятствующих участию пациента в исследовании, и административных проблемах.

Отбор детей проводился в детских поликлиниках Санкт-Петербурга по данным диспансеризации и в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Санкт-Петербурга «Детский санаторий — Реабилитационный центр “Детские дюны”» Комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. Обследование проводилось в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Включение в исследование детей основной и контрольной группы проходило параллельно. В исследование включены 112 детей 10–17 лет (71 мальчик), средний возраст — $14,0 \pm 2,1$ года. В зависимости от оценки ИМТ выделены три группы. Первую группу составили 60 (54 %) детей (41 мальчик) с ожирением. Во вторую группу вошли 26 (23 %) детей (16 мальчиков) с избыточной массой тела. Контрольная группа включала 26 (23 %) детей (14 мальчиков).

Всем детям проводилось антропометрическое исследование по стандартным методикам (измерялись длина и масса тела, окружности головы, груди, живота (на уровне талии), бедер, окружности запястья, средней трети плеча, средней трети голени и средней трети бедра, нижний сегмент, пупочная точка — расстояние от пупка до основания стопы по средней линии тела в положении стоя, длина ноги, высота головы). Рассчитывались ИМТ ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$), площадь поверхности тела, процент дефицита/избытка массы тела, отношение окружности живота к окружности бедер и окружности живота к росту. Избыточная масса тела диагностировалась при ИМТ в интервале 85–97-го перцентиля, ожирение — при ИМТ более 97-го перцентиля.

Эхокардиография выполнялась на оборудовании марки Philips iU22 (PHILIPS MedicalSystem, Голландия), датчик S5–1. Измерялись конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ по стандартной методике одним врачом-исследователем, в одно и то же время суток. ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux's, модифицированной Американским эхокардиографическим обществом [15] по формуле: $\text{ММЛЖ (г)} = 0,80 \times [1,04 (\text{КДР} + \text{ЗС} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ (в сантиметрах). ИММЛЖ вычислялся как отношение ММЛЖ к росту в степени 2,7 [16]. Перцентили ММЛЖ и ИММЛЖ в зависимости от возраста определялись в соответствии с данными исследования Philip R. Khoury и соавторов (2009) [17]. Градации по ИММЛЖ нами определялись следующим об-

разом: норма — 10–75 перцентилей (включительно), тенденция к увеличению ММЛЖ — от 75-го до 90-го (включительно) перцентиля, высокая норма от 90-го до 95-го (включительно) перцентиля, гипертрофия ЛЖ при ИММЛЖ > 95-го перцентиля. Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ вычислялась по формуле: $(\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР}$ [18]. Вычисляли коэффициент диспропорциональности по отношению фактической ММЛЖ к должной. Выделялись фенотипы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС ЛЖ < 0,42); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС ЛЖ > 0,42); концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС ЛЖ > 0,42); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС ЛЖ < 0,42).

Размер выборки для определения распространенности ГЛЖ у детей с избыточной массой тела и ожирением рассчитывался в программе Epi Info™. Заданы доверительный интервал 95 %, мощность исследования 80 %, отношение контроль–случай — 1 для группы детей с избыточной массой тела и 0,5 для детей с ожирением, ориентировочная доля «контролей», подверженных риску, — для избыточной массы тела — 18,7 %, для ожирения — 5,9 [2], ожидаемое отношение шансов 58,4 % [19]. В результате минимальная выборка для детей с избыточной массой тела составила: 23 — случай и 23 — контроль, для детей с ожирением — 12 случаев и 12 контролей. Учитывая, что ожидаемое отношение шансов ГЛЖ у детей с избыточной массой тела в больших исследованиях не описано, мы также посчитали минимальную выборку для детей с избыточной массой тела и ожирением (отношение контроль–случай — 0,5, ориентировочная доля «контролей», подверженных риску — $18,7 + 5,9 = 24,6$ %); результат: случаи — 49, контроль — 25.

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Для проверки нормальности закона распределения случайной величины использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и χ^2 . Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения и U-критерий Манна–Уитни. Сравнение частот отдельных показателей в группах выполняли с использованием критерия согласия χ^2 . Проводились корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), множественный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей для определения взаимосвязей ММЛЖ и ИММЛЖ с антропометрическими показателями. При описании статистических характеристик показателей исполь-

зовались среднее значение (М) и ошибка среднего (m). Критическим уровнем статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималась величина $p < 0,05$, при ее превышении принималась нулевая гипотеза.

Аннотация исследования, текст информированного согласия одобрены этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (бывшее название ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»), протокол № 217 от 8 октября 2012 года.

Результаты

Критериям нормального распределения отвечала выборка показателей КСР и КДР ЛЖ, фракции выброса и укорочения ЛЖ, ИММЛЖ ($\chi^2 = 7,14$, $df = 4$, $p = 0,129$). Распределение показателей толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, ММЛЖ ($\chi^2 = 16,19$, $df = 6$, $p = 0,013$) не соответствовало критериям нормальности (табл. 1).

Мы провели сравнение эхокардиографических показателей, характеризующих состояние ЛЖ сердца у детей контрольной и основных групп. Результаты сравнения представлены в таблице 1. У детей с ожирением выявлены большие, чем в группе контроля, показатели, отражающие размеры ЛЖ (задняя стенка, межжелудочковая перегородка, КДР и КСР ЛЖ), а также ММЛЖ и ИММЛЖ. Показа-

тели функции сердца (фракция выброса, фракция укорочения) не различались.

Результаты анализа распределения градаций перцентильных значений ИММЛЖ у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением представлены на рисунке 1. Среди детей с нормальной массой тела ИММЛЖ, соответствующий критериям гипертрофии ЛЖ, отмечался у 7,7% (2 человека), в то время как у большей части детей этой группы (92,3%) ИММЛЖ не достигал значения 90-го перцентиля. В группе детей с ожирением нормальные показатели ИММЛЖ выявлены только у 26,7% детей, а в 73,3% случаях ИММЛЖ был выше 90-го перцентиля. В группе детей с избыточной массой тела соотношение детей с нормальной и повышенной ММЛЖ было промежуточным. Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительную связь между ГЛЖ и ИМТ ($\chi^2 = 44,36$, $p < 0,0001$; $rs = 0,50$, $p < 0,0001$).

В литературе, посвященной вопросам ремоделирования сердца при ожирении, обсуждается клиническое значение разных типов изменений структурных показателей миокарда. Приводятся данные, что наиболее высокие риски возникновения сердечно-сосудистых катастроф и смертности от ССЗ наблюдались у лиц с концентрической ГЛЖ [20]. Мы также провели оценку геометрии ЛЖ в зависимости от ИМТ обследованных детей (рис. 2). У детей с нормальной массой тела в 73,1% случаев (19 человек) выявлена нормальная геометрия ЛЖ,

Таблица 1

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ ДЕТЕЙ (n = 112)

Показатель	Дети с ожирением (1-я группа), n = 60	Дети с избытком массы тела (2-я группа), n = 26	Контрольная группа (3-я группа), n = 26	Проверка нормальности распределения	
	М ± m	М ± m	М ± m	d	w
Толщина МЖП, мм	9,98 ± 1,41*	9,92 ± 1,47*	9,35 ± 1,26	0,184**	0,940***
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	8,59 ± 1,30*	8,41 ± 1,54*	7,62 ± 1,24	0,171**	0,936***
КСР ЛЖ, мм	29,53 ± 2,82*	30,05 ± 3,14*	27,83 ± 3,48	0,121	0,977
КДР ЛЖ, мм	47,55 ± 4,42*	47,15 ± 4,28*	45,00 ± 3,77	0,088	0,988
Фракция выброса (Тейхольц), %	67,25 ± 4,46	65,54 ± 4,39	66,58 ± 5,02	0,067	0,988
Фракция укорочения, %	37,20 ± 3,72	36,12 ± 3,23	35,92 ± 4,40	0,079	0,985
ММЛЖ, г	158,5 ± 44,6***	154,0 ± 46,3***	127,6 ± 31,2	0,104*	0,947***
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	42,26 ± 7,89***	38,27 ± 7,84***	30,41 ± 5,48	0,059	0,979

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЛЖ — левый желудочек; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; d — критерий Колмогорова–Смирнова, w — критерий Шапиро–Уилка; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,001$ (уровни значимости при проверке нормальности распределений и при сравнении 1–3-й и 2–3-й групп, использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок и U-критерий Манна–Уитни).

Рисунок 1. Распределение градаций индекса массы миокарда левого желудочка у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (%)



Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Рисунок 2. Виды геометрии левого желудочка у детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением (%)



в 19,2% случаев (5 человек) отмечалось концентрическое ремоделирование, и у двух человек (7,7%) — эксцентрическая ГЛЖ. В группе детей с избыточной массой тела нормальная геометрия ЛЖ определялась в 34,6% случаев (9 человек), концентрическое ремоделирование — у 7,7% (2 человека), концентрическая гипертрофия — у 19,2% (5 человек), а у 38,5% (10 человек) отмечалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. У детей с ожирением распределение разных типов ремоделирования ЛЖ было следующим: нормальная геометрия ЛЖ выявлена только у 23,3% детей (14 человек), у 3,3% отмечалось концентрическое ремоделирование (2 человека), у 15% детей (9 человек) — концентрическая гипертрофия, у 58,4% детей этой группы (35 человек) отмечалась эксцентрическая ГЛЖ ($\chi^2 = 38,93$, $p < 0,0001$; $rs = 0,47$, $p < 0,0001$). Таким образом, при увеличении массы тела у детей наблюдается повы-

шение частоты выявления ГЛЖ, включая такие ее формы, которые ассоциированы с высоким риском кардиоваскулярных осложнений.

Далее мы рассмотрели связи ММЛЖ и ИММЛЖ не только с массой тела, но и с другими антропометрическими показателями. Результаты корреляционного анализа основных антропометрических показателей и ММЛЖ представлены на рисунке 3. Выявлена сильная и средней силы положительная связь ММЛЖ с площадью поверхности тела, массой тела, длиной тела, окружностью груди, плеча, голени и бедер. Между ИММЛЖ и ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента определялась положительная статистически значимая связь средней силы (рис. 4).

Составлена регрессионная модель взаимосвязи ММЛЖ и антропометрических показателей. С помощью множественного регрессионного анализа из всех антропометрических показателей была определена совокупность наиболее информативных признаков, которые наиболее точно предсказывали ММЛЖ у обследованных детей и подростков. В таблице 2 представлены характеристики полученной регрессионной модели. Наиболее значимым и независимым фактором, влияющим на показатель ММЛЖ, является площадь тела, затем окружность бедра и окружность плеча. Учет данных факторов объясняет 66% дисперсии ММЛЖ у обследованных нами детей.

Абдоминальный характер распределения жировой ткани в настоящее время рассматривается как важный предиктор фенотипа сердечно-сосудистых нарушений у взрослых. Анализ взаимосвязей между отношением окружности живота к окружности бедер с ММЛЖ и ИММЛЖ у обследованных детей показал наличие между ними слабых связей ($r = 0,173$, $p < 0,05$ и $r = 0,248$ соответственно, $p < 0,05$). В группе детей с ожирением у 32 человек (37,2%) отмечалась АГ, а среди детей с избытком массы тела — у 11 человек (12,8%). Корреляционный анализ Пирсона выявил связи между систолическим артериальным давлением и ММЛЖ ($r = 0,642$; $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r = 0,399$; $p < 0,05$) и между коэффициентом диспропорциональности и ММЛЖ ($r = 0,614$; $p < 0,05$), ИММЛЖ ($r = 0,812$; $p < 0,05$). Относительная толщина стенок миокарда ЛЖ была слабо связана с ММЛЖ ($r = 0,268$; $p < 0,05$) и ИММЛЖ ($r = 0,251$; $p < 0,05$).

Обсуждение

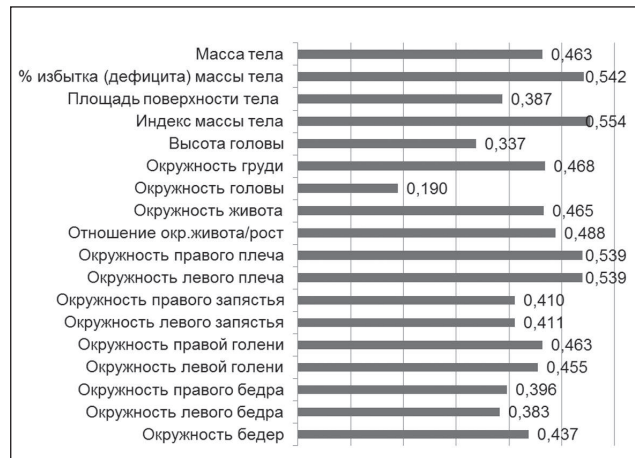
Ожирение в детском возрасте связано и с непосредственными, и с долгосрочными рисками для здоровья [21]. Как показано в исследовании Bogalusa, ожирение в детстве связано с ММЛЖ

Рисунок 3. Значения коэффициента корреляции Пирсона массы миокарда левого желудочка с антропометрическими показателями обследованных детей



Примечание: представлены статистически значимые значения корреляции Пирсона ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Значения коэффициента корреляции Пирсона индекса массы миокарда левого желудочка с антропометрическими показателями обследованных детей



Примечание: представлены статистически значимые показатели коэффициента корреляции Пирсона ($p < 0,05$).

у взрослых, ГЛЖ сильно и независимо коррелирует с ССЗ и смертностью [22].

В нашей работе ГЛЖ диагностирована у 42 % детей с избыточной массой тела и 58 % детей с ожирением, что сопоставимо с данными других исследований. Так, частота выявления ГЛЖ у детей с ожирением, по данным, приведенным в российских рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков, колеблется от 27,3 до 69,2 % в зависимости от степени ожирения [23]. Методы, используемые для измерения и индексации ММЛЖ, оказывают влияние на диагностику ГЛЖ у детей с ожирением. Распространенность ГЛЖ среди детей с ожирением составляла 64 % при использовании ИММЛЖ (ММЛЖ к росту в степени 2,7), 15 % — при использовании Z-баллов ММЛЖ к росту, 8 % — Z-баллов ММЛЖ к площади поверхности тела и 1 % — Z-баллов ММЛЖ к тощей массе тела. Индексация на основе роста коррелирует с ожирением и гипертензией [24]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения метода, который идентифицирует детей с риском ССЗ и смертности.

В основе патогенеза ГЛЖ при ожирении лежит повышенная метаболическая активность из-за избытка жировой ткани, что приводит к увеличению сердечного выброса и суммарному объему крови для удовлетворения метаболических потребностей. Этот компенсационный процесс вызывает структурные изменения и сердечную дисфункцию [25]. В метаанализе 63 исследований, проведенных в 23 странах, включающих данные 49220 детей 5–15 лет, констатировано значительное увеличение ММЛЖ — на 19,12 г (от 12,66 до 25,59, $n = 223$) и отношения ММЛЖ к росту у детей с ожирением [26]. При этом у детей с ожирением и АГ показаны независимые и различные последствия для структуры и функции сердца. Изучение влияния повышенного артериального давления и ожирения на ММЛЖ показало, что данные состояния являются независимыми факторами, которые увеличивают

Таблица 2

РЕГРЕССИОННАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С МАССОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель	B	Стандартная ошибка B	T (95)	p-значение
Свободный член	−34,2	21,61	−1,58	0,116
Площадь тела	149,7	18,10	8,27	0,000
Окружность плеча	2,3	1,32	1,72	0,089
Окружность бедра	−2,6	0,79	−3,27	0,002

Примечание: $R = 0,820$, $R^2 = 0,672$, скорректированный $R^2 = 0,661$, $F(3,95) = 64,8$, $p < 0,001$, стандартная ошибка оценки = 27,34.

вероятность возникновения ГЛЖ и оказывают аддитивный эффект на развитие ГЛЖ [27, 28].

Некоторые исследователи связывают ожирение и окружность живота с нарушением диастолической функции, а гипертрофию и концентрическое ремоделирование миокарда — с АГ [29]. У детей с ожирением диастолическая дисфункция встречается реже, чем у взрослых пациентов (в 25,5% наблюдений) [30]. Наиболее распространены изменения в виде концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования [31]. В одном недавнем исследовании сообщалось [32], что у 24% детей с ожирением выявлена концентрическая гипертрофия, у 59% — нормальная геометрия, а у 17% — эксцентрическая гипертрофия или концентрическое ремоделирование. Эти признаки могут присутствовать даже у детей с ожирением до 9 лет. Другие исследования показали аналогичные результаты [29, 33]. В противоположность описанным изменениям показано преобладание также эксцентрической гипертрофии у детей с ожирением [34, 35]. Известно, что эксцентрическая гипертрофия у взрослых связана с развитием сердечной недостаточности, а концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия — с инфарктами и нарушением коронарного кровообращения [35]. В нашем исследовании мы изучили распространенность нарушения геометрии ЛЖ как при избыточной массе тела, так и при ожирении у детей. В обеих группах преобладало количество детей с эксцентрическим типом. Данный вариант геометрии ЛЖ сопровождается тоногенным расширением его полости (из-за увеличения гемодинамической преднагрузки за счет увеличенного притока крови) и увеличением напряжения стенок [36].

Имеющиеся в литературе результаты оценки связи антропометрических показателей и ГЛЖ неоднозначны. В исследовании Bogalusa индекс масса тела/рост³ и толщина кожной складки над трехглавыми мышцами коррелировали с ММЛЖ и ИММЛЖ в большинстве однофакторных поперечных и продольных анализов. Однако в многофакторных исследованиях, где масса тела и другие коварианты были также включены в модели регрессии, эти связи не были статистически значимыми [37]. Увеличение показателей жирового компонента массы тела (ИМТ, толщина кожной складки, количественные показатели жировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на 10 кг у здоровых детей 6–17 лет приводит к возрастанию ММЛЖ на 5 г. При увеличении показателей безжировой массы (площадь поверхности тела, рост, показатели тощей массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) на 10 кг ММЛЖ повышается на 20,2 г [38].

В другом исследовании детей 6–23 лет с АГ выявлена статистически значимая связь между ИМТ и индексом ММЛЖ/рост [39]. Работа Shifan Dai с соавторами (2009) подтвердила, что антропометрические показатели — сильный определяющий фактор ММЛЖ и что ожирение также является независимым, положительным коррелятом ММЛЖ [14]. При этом сила связи между антропометрическими данными и ММЛЖ выше для показателей безжировой массы тела.

В нашем исследовании найдены более тесные связи для ММЛЖ с площадью поверхности тела, окружностью бедра и окружностью плеча и для ИММЛЖ с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с гипертрофией ЛЖ, что подтверждается и в других наблюдениях [40]. Так, в работе P. Di Bonito с соавторами (2014) показано наиболее сильное прогностическое значение отношения массы тела к росту по сравнению с окружностью живота, при этом логистический регрессионный анализ подтвердил, что только отношение масса тела/рост значимо связано с ГЛЖ, независимо от ИМТ, артериального давления и стадии полового развития. Другие антропометрические показатели в данном исследовании не анализировались [41].

Профилактика ожирения и снижение массы тела являются важными нефармакологическими мерами для редукции большинства сердечных нарушений, связанных с ожирением у детей [42].

Выводы

1. ГЛЖ развивается у 42% детей с избыточной массой тела и 58% детей с ожирением. С увеличением массы тела статистически значимо возрастает число детей с ГЛЖ.

2. У детей с избыточной массой тела и ожирением происходит изменение геометрии ЛЖ с преобладанием эксцентрической гипертрофии.

3. ММЛЖ более тесно связана с площадью поверхности тела, окружностью бедра и окружностью плеча, ИММЛЖ — с ИМТ, процентом избытка массы тела, окружностью плеча и длиной нижнего сегмента. Окружность живота у детей в меньшей степени связана с гипертрофией ЛЖ.

4. Использование антропометрических маркеров ремоделирования миокарда является доступным способом ранней стратификации кардиоваскулярных рисков у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgements

Мы благодарим всех должностных лиц и медицинских работников, участвовавших в сборе данных для нашего исследования. / We thank all people who helped to collect the data in the study.

Список литературы / References

1. Obesity and overweight. Mediacentre WHO: Fact sheet; Updated June 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Тутельян В. А., Батурин А. К., Конь И. Я., Мартинчик А. Н., Углицких А. К., Коростелева М. М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2014;93(5):28–31. doi:10.24110/0031-403X-2014-93-5-28-31 [Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IY, Martinchik AN, Uglitskikh AK, Korosteleva MM, et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatr. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*. 2014;93(5):28–31. In Russian. doi:10.24110/0031-403X-2014-93-5-28-31].
3. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952–2967. doi:10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E
4. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921–5. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.027
5. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ et al. Left ventricular structure and risk of cardiovascular events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):e002188. doi:10.1161/JAHA.115.002188
6. Александров А. А., Бубнова М. Г., Кисляк О. А., Конь И. Я., Леонтьева И. В., Розанов В. Б. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2012;6S1(98):1–39 [Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, Kon IYa, Leonteva IV, Rozanov VB et al. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2012;6S1(98):1–39. In Russian].
7. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: from cardiac structure to myocardial mechanics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(8):538–46. doi:10.2459/JCM.0000000000000261
8. Никитина Т. А., Шиляев Р. Р., Фадеева О. Ю., Завьялова А. В., Кузнецова Е. Г. Влияние медико-биологических факторов на развитие ранних признаков ремоделирования миокарда и гипертрофии левого желудочка у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Земский врач. 2012; 4:61–62. [Nikitina TA, Shilyaev RR, Fadeeva OYu, Zavyalova AV, Kyznechova EG. The influence medico-biological factors on development of myocardium hypertrophy in children suffering from obesity. *Zemskiy Vrach* = *Regional Doctor*. 2012;4:61–62. In Russian].
9. Petersen SE, Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, Paiva JM, Zemrak F et al. The impact of cardiovascular risk factors on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185114. doi:10.1371/journal.pone.0185114
10. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, Rich J et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. doi:10.1186/s12968-016-0247-0
11. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim K-YA, Peng J, Sha J et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the HyperGEN Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6):e004396. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004396
12. Hu T, Yao L, Gustat J, Chen W, Webber L, Bazzano L. Which measures of adiposity predict subsequent left ventricular geometry? Evidence from the Bogalusa Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):319–326. doi:10.1016/j.numecd.2014.11.001
13. Kim NY, Hong YM, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Song YH. The relationships of body mass index, waist-to-height ratio, and body fat percentage with blood pressure and its hemodynamic determinants in Korean adolescents: a school-based study. *Korean J Pediatr*. 2013;56(12):526–533. doi:10.3345/kjp.2013.56.12.526
14. Dai S, Harist RB, Rosenthal GL, Labarthe DR. Effects of body size and body fatness on left ventricular mass in children and adolescents: Project HeartBeat! *Am J Prev Med*. 2009;37(Suppl 1):97–104. doi:10.1016/j.amepre.2009.04.011
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 suppl 4th report):555–576.
16. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2768–2774.
17. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(6):709–714. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.003
18. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558.
19. Сундукова Е. Л. Факторы риска раннего поражения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением: дис. ... канд. мед. наук, Кемеровская гос. мед. академия, Томск, 2010. [Sundukova EL. Risk factors of an early lesion of cardiovascular system at children and teenagers with the overweight and obesity. PhD thesis. *KemSMU, Tomsk*, 2010. In Russian]. Available from: <http://www.disscat.com/content/factory-riska-rannego-porazheniya-serdechno-sosudistoi-sistemy-u-detei-i-podrostkov-s-izbyto>.
20. de Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? *Hypertension*. 2004;43(4):714–715. doi:10.1161/01.HYP.0000121363.08252.a7
21. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427–451. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X
22. Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood.

The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 2004;110(22):3488–3492. doi:10.1161/01.CIR.0000149713.48317.27

23. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. Под ред. А. А. Александрова, В. А. Петерковой. М.: Практика, 2015. 136 с. doi:10.13140/RG.2.1.1842.0084. [Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Alexandrov AA, Peterkova VA (eds.). M.: Praktika = M.: Practice, 2015. 136 p. doi:10.13140/RG.2.1.1842.0084 In Russian].

24. Mahgerefteh J, Linder J, Silver EJ, Hazin P, Ceresnak S, Hsu D et al. The prevalence of left ventricular hypertrophy in obese children varies depending on the method utilized to determine left ventricular mass. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(6):993–1002. doi:10.1007/s00246-016-1380-0

25. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):424–434. doi:10.1007/s13679-016-0235-6

26. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2012;345:e4759. doi:10.1136/bmj.e4759

27. Dušan P, Tamara I, Goran V, Gordana ML, Amira PA. Left ventricular mass and diastolic function in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(4):645–652. doi:10.1007/s00467-014-2992-3

28. Alp H, Karaarslan S, Eklio A, Yulu BS, Atabek ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *J Hypertens*. 2014;32(6):1283–1292. doi:10.1097/HJH.0000000000000176

29. Pieruzzi F, Antolini L, Salerno FR, Giussani M, Brambilla P, Galbiati S et al. The role of blood pressure, body weight and fat distribution on left ventricular mass, diastolic function and cardiac geometry in children. *J Hypertens*. 2015;33(6):1182–1192. doi:10.1097/HJH.0000000000000552

30. Мирошниченко О. М. Возрастные особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных ожирением: дис. ... канд. мед. наук, Новгородский гос. университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 2011. [Miroshnichenko OM. Age-related features of cardiac and vascular remodeling in obese patients. PhD thesis. Novgorod State University named after Yaroslav Mudryy, Velikiy Novgorod, 2011. In Russian]. Available from: <http://www.dissertat.com/content/vozzrastnye-osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-i-sosudov-u-bolnykh-ozhireniem>.

31. Ушакова С. А., Кляшев С. М., Кузьмина Е. Н. Особенности диастолической функции при ремоделировании миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;11(3):41–46. [Ushakova SA, Klyashev SM, Kuzmina EN. Features diastolic functions at remodeling a myocardium left ventricular at adolescents with arterial hypertension and abdominal obesity. *Meditinskaya Nauka i Obrazovanie Urala* = Medical Science and Education of Ural. 2010;11(3):41–46. In Russian].

32. Jing L, Binkley CM, Suever JD, Umasankar N, Haggerty CM, Rich J et al. Cardiac remodeling and dysfunction in childhood obesity: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):28. doi:10.1186/s12968-016-0247-0

33. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19(1):128–133. doi:10.1038/oby.2010.134

34. Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M et al. Insulin resistance, dyslipidemia and cardiovascular

changes in a group of obese children. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):266–273. doi:10.5935/abc.20140206

35. Porcar-Almela M, Codoñer-Franch P, Tuzónb M, Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Ferrando J. Left ventricular diastolic function and cardiometabolic factors in obese normotensive children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(1):108–115. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.013>

36. Litwin SE. Cardiac remodeling in obesity: time for a new paradigm. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):275–277. doi:10.1016/j.jcmg.2009.12.004

37. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995;91(9):2400–2406.

38. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995;92(11):3249–3254.

39. Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1990;82(4):1243–1248.

40. Сенаторова А. С., Чайченко Т. В., Бойченко А. Д. Антропометрические предикторы ремоделирования миокарда у подростков с избыточной массой тела и ожирением. *Здоровье ребенка*. 2011;8(35):25–29. [Senatorova AS, Chaychenko TV, Boychenko AD. Anthropometric predictors of myocardial remodeling in overweight and obese adolescents. *Zdorov'e Rebenka* = Child's Health. 2011;8(35):25–29. In Russian].

41. Di Bonito P, Moio N, Sibilio G, Cavuto L, Sanguigno E, Forziato C et al. Cardiometabolic phenotype in children with obesity. *J Pediatr*. 2014;165(6):1184–1189. doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.007

42. Ghanem S, Mostafa M, Ayad S. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *J Saudi Heart Assoc*. 2010;22(1):13–8. doi:10.1016/j.jsha.2010.03.003

Информация об авторах

Кедринская Анастасия Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Куприенко Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Образцова Галина Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Леонова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диагностики и лечения патологии детского возраста Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Anastasia G. Kedrinskaya, MD, Researcher, Research Laboratory of Diagnostic and Treatment of Pediatric Disease, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Assistant Professor, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Natalia B. Kuprienko, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Disease, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Associate Professor of Pediatrics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina I. Obratsova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory of Diagnostics and Treatment of Pediatric Diseases, Institute Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center;

Irina A. Leonova, MD, PhD, Head, Research Laboratory, Institute Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Center, Associate Professor of Pediatrics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-092.9:615.22

Прямое сравнение инфаркт-лимитирующих и гемодинамических эффектов различных ингибиторов некроптоза на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы

Ю. В. Дмитриев¹, С. М. Минасян¹, М. М. Галагудза^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дмитриев Юрий Валерьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Статья поступила в редакцию
02.10.18 и принята к печати 20.10.18.

Резюме

Цель исследования — оценка влияния различных ингибиторов некроптоза на морфофункциональное состояние миокарда на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 38 крысах стока Wistar. Животные были разделены на следующие группы: 1) контроль ($n = 7$), 2) диметилсульфоксид (ДМСО) ($n = 7$), 3) некростатин-1s ($n = 6$), 4) некросульфонамид ($n = 6$), 5) некростатин-5 ($n = 6$), 6) некростатин-1 ($n = 6$). Ингибиторы некроптоза после предварительного растворения в ДМСО вводились путем внутрибрюшинной инъекции за 1 час до начала эксперимента. В качестве консервирующего раствора использовался охлажденный до 4 °C Кустодиол. Функциональное состояние миокарда оценивалось путем непрерывной регистрации давления в левом желудочке, частоты сердечных сокращений и скорости коронарного потока. Морфологические изменения в миокарде оценивались по размеру зоны некроза миокарда, измеренной планиметрически по окончании 8-часовой глобальной ишемии (4 °C) и 2-часовой реперфузии *ex vivo*. **Результаты.** Все исследованные ингибиторы некроптоза значительно улучшали морфофункциональное состояние миокарда, что проявилось в уменьшении размера некроза миокарда в группах ингибиторов некроптоза по сравнению с группами контроля и ДМСО. Так, в группах некросульфонамида и некростатина-1s размер зоны некроза миокарда составил $31 \pm 8,7\%$ и $27 \pm 8,2\%$ соответственно; в группах некростатина-5 и некростатина-1 — $37 \pm 9,2\%$ и $34 \pm 7,8\%$ соответственно, что существенно меньше, чем в группах контроля и ДМСО ($58 \pm 8,6\%$ и $60 \pm 7,6\%$ соответственно; $p < 0,05$). Также в группах ингибиторов некроптоза в периоде реперфузии регистрировалось более низкое диастолическое внутрижелудочковое давление, а также более высокие значения пульсового внутрижелудочкового давления и скорости коронарного потока, чем в группах контроля и ДМСО ($p < 0,05$). Значимых различий между различными ингибиторами некроптоза по выраженности их влияния на морфофункциональное состояние миокарда в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца выявить не удалось. **Выводы.** Все

ингибиторы некроптоза в равной степени улучшают морфофункциональное состояние миокарда при длительной холодовой консервации донорского сердца.

Ключевые слова: микроРНК 223, некроптоз, внутрижелудочковое давление, легочная артериальная гипертензия, гемодинамические эффекты, холодовая консервация донорского сердца, кардиопротекция, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, ингибиторы некроптоза

Для цитирования: Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Галагудза М. М. Прямое сравнение инфаркт-лимитирующих и гемодинамических эффектов различных ингибиторов некроптоза на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):581–585. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-581-585

Direct comparison of the infarct-limiting and hemodynamic effects of various necroptosis inhibitors in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart

Yu. V. Dmitriev¹, S. M. Minasian¹, M. M. Galagudza^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri V. Dmitriev,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: yury.v.dmitriev@gmail.com

Received 2 October 2018;
accepted 20 October 2018.

Abstract

Objective. To investigate the effects of various necroptosis inhibitors on the morphological and functional characteristics of the myocardium in the model of prolonged cold preservation of the donor rat heart. **Design and methods.** Thirty eight Wistar rats were divided into the following groups: 1) control (n = 7), 2) dimethylsulfoxide (DMSO) (n = 7), 3) necrostatin-1s (n = 6), 4) necrosulfonamide (n = 6), 5) necrostatin-5 (n = 6), 6) necrostatin-1 (n = 6). Necroptosis inhibitors were administered by intraperitoneal injection 1 hour prior to the start of the experiment, previously dissolved in DMSO. HTK solution cooled to 4 °C was used as a preservative solution. The functional state of the myocardium was assessed by continuous recording of intraventricular pressure, heart rate and coronary flow velocity. Morphological changes in the myocardium were assessed by the size of myocardial necrosis, measured planimetrically after the end of 8-hour ischemia and 2-hour reperfusion. **Results.** All investigated necroptosis inhibitors significantly improved the morphological and functional state of the myocardium, which manifested itself in a significantly smaller amount of myocardial necrosis in the groups of necroptotic inhibitors in comparison with control groups and DMSO. Thus, in the groups of necrosulfonamide and necrostatin-1s, myocardial necrosis size was $31 \pm 8,7\%$ and $27 \pm 8,2\%$, respectively; in necrostatin-5 and necrostatin-1 groups — $37 \pm 9,2\%$ and $34 \pm 7,8\%$, respectively, which is lower than in control groups and DMSO ($58 \pm 8,6\%$ and $60 \pm 7,6\%$, respectively, $p < 0,05$). Also, diastolic intraventricular pressure was lower and pulse intraventricular pressure and coronary flow velocity were higher during the reperfusion period in the groups of necroptosis inhibitors compared to control group and DMSO group ($p < 0,05$). We did not find any significant differences between necroptosis inhibitors regarding cardioprotective activity in the model of

prolonged cold preservation of the donor heart. **Conclusions.** All inhibitors of necroptosis equally improved the morphological and functional state of the myocardium in the model of prolonged static cold storage of the donor heart.

Key words: MIR-223, necroptosis, intraventricular pressure, pulmonary arterial hypertension, hemodynamic effects, cold preservation of the donor heart, cardioprotection, myocardial ischemia and reperfusion injury, necroptosis inhibitors

For citation: Dmitriev YuV, Minasian SM, Galagudza MM. Direct comparison of the infarct-limiting and hemodynamic effects of various necroptosis inhibitors in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):581–585. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-581-585

Введение

В настоящее время для пациентов с терминальной сердечной недостаточностью трансплантация сердца является единственным методом лечения, позволяющим улучшить прогноз и качество жизни. По данным Регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, в мире ежегодно выполняется более 3800 трансплантаций сердца. Несмотря на мизерные по сравнению со странами Западной Европы и США объемы оперативных вмешательств в России, количество пересадок сердца увеличивается и в нашей стране. Ближайший и отдаленный прогноз у пациентов, подвергшихся пересадке сердца, определяется целым рядом факторов, а именно: морфофункциональным состоянием сердца донора, во многом определяющимся качеством защиты миокарда от глобальной ишемии, а также сложными иммунологическими процессами, возникающими в ответ на имплантацию чужеродной ткани в организм реципиента.

Одной из наиболее частых причин, приводящих к сердечной недостаточности, является ишемическое повреждение миокарда вследствие развития инфаркта миокарда с последующей недостаточностью насосной функции сердца. Активация механизмов программируемой клеточной гибели занимает центральное место в патогенезе ишемического реперфузионного повреждения миокарда. В серии исследований, проведенных нашим коллективом, были продемонстрированы кардиопротективные эффекты некростатина-1s (Nec-1s) и некросульфонамида (NSA) в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца крысы, а также подтверждены кардиопротективные эффекты ингибиторов некроптоза на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы [1, 2]. Однако прямое сравнительное исследование кардиопротективной активности широкого ряда ингибиторов некроптоза в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца крысы никогда не проводилось.

Цель настоящего исследования — изучить влияние различных ингибиторов некроптоза на морфофункциональное состояние миокарда в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца крысы.

Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального института здоровья, США, № 85–23) и одобрены локальным этическим комитетом.

Эксперименты выполнены на 38 крысах-самцах стока Wistar массой 250–350 граммов, наркотизированных хлоралгидратом в дозе 450 мг/кг. Животные были разделены на 6 групп: 1) контроль (Кон) (n = 7); 2) диметилсульфоксид (ДМСО) (n = 7); 3) NSA (n = 6); 4) Nec-1s (n = 6), 5) некростатин-5 (Nec-5) (n = 6), 6) некростатин-1 (Nec-1) (n = 6). Все животные за 1 час до эксперимента получили внутрибрюшинную инъекцию физиологического раствора (группа Кон), либо ДМСО (группа ДМСО), либо ингибитора некроптоза в ДМСО (группы NSA, Nec-1s, Nec-1 соответственно). Все ингибиторы некроптоза вводились внутрибрюшинно в дозе 1,65 мг/кг за 1 час до эксперимента. Изъятые из грудной полости сердца подключали к модифицированному аппарату Лангендорфа. В стабилизационном периоде и в периоде реперфузии проводили непрерывную регистрацию пульсового и диастолического внутрижелудочкового давления, а также скорости коронарного потока. После 10-минутного периода стабилизации в сердце вводился охлажденный до 4 °C Кустодиол (НТК) на протяжении четырех минут. Далее сердца прекращали перфузировать на 8 часов с целью воспроизведения глобальной ишемии миокарда. Во время ишемии миокарда температура сердца поддерживалась на уровне 4 °C. По окончании 8-часового периода ишемии производилось возобновление перфузии оксигенированным раствором Кребса при температуре 37 °C. После 2-часовой реперфузии проводилась окраска срезов сердца в 1-процентном растворе трифенилтетра-

золия хлорида и расчет размера некроза миокарда. Результаты представлены в виде «среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение». Значимость различий в размере некроза миокарда оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни с использованием программы Statistica 10.0. Различия между группами по внутрисердечной гемодинамике оценивали с помощью ANOVA теста с использованием критерия Тьюки в программе SPSS 24 (IBM Inc.). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все исследованные ингибиторы некроптоза значимо улучшали морфофункциональное состояние миокарда, что проявилось в существенно меньшем размере некроза миокарда в группах ингибиторов некроптоза по сравнению с группами контроля и ДМСО. Так, в группах некротсульфонамида и некростатина-1s размер некроза миокарда составил $31 \pm 8,7\%$ и $27 \pm 8,2\%$ соответственно; в группах некростатина-5 и некростатина-1–37 $\pm 9,2\%$ и $34 \pm 7,8\%$ соответственно, что меньше, чем в группах контроля и ДМСО ($58 \pm 8,6\%$ и $60 \pm 7,6\%$ соответственно; $p < 0,05$) (рис. 1). В группах ингибиторов некроптоза в период реперфузии регистрировались более низкое диастолическое внутрижелудочковое давление, а также более высокие значения пульсового внутрижелудочкового давления и скорости коронарного потока, чем в группах контроля и ДМСО ($p < 0,05$). Значимых различий между различными ингибиторами некроптоза по выраженности их влияния на морфофункцио-

нальное состояние миокарда в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца выявить не удалось.

В последние годы большое внимание исследователей привлекает изучение механизмов развития и способы модуляции наиболее неблагоприятного вида клеточной гибели — некроптоза. Выявлены новые механизмы развития некроптотического поражения органов, в частности определено значение микроРНК, в частности микроРНК223–5p и –3p и микроРНК 103/107 в регулировании некроптоза миокарда в условиях ишемии-реперфузии, в частности, в регуляции постинфарктного ремоделирования миокарда [3–7]. Также установлено, что в условиях гипоксии нарушение регуляции уровня экспрессии антинекроптотической микроРНК 223 приводит к гипертрофии миокарда, преимущественно правого желудочка и структурным нарушениям в легочных артериях и легочной гипертензии [8]. Однако подавляющее количество исследований проводилось на моделях кратковременной ишемии-реперфузии миокарда. Редким исключением является работа А. Pavlovsky и соавторов (2014), в которой подавление некроптоза приводило к лучшей выживаемости клеток сердечного трансплантата, лучшему морфофункциональному состоянию миокарда и меньшей лейкоцитарной инфильтрации при экспериментальной трансплантации сердца [9].

Выводы

Таким образом, в нашей работе впервые проведено прямое сравнение инфарктомитирующих и гемодинамических эффектов различных ингибиторов некроптоза и продемонстрировано их эквивалентное по силе кардиопротективное действие в условиях длительной холодовой консервации донорского сердца крысы.

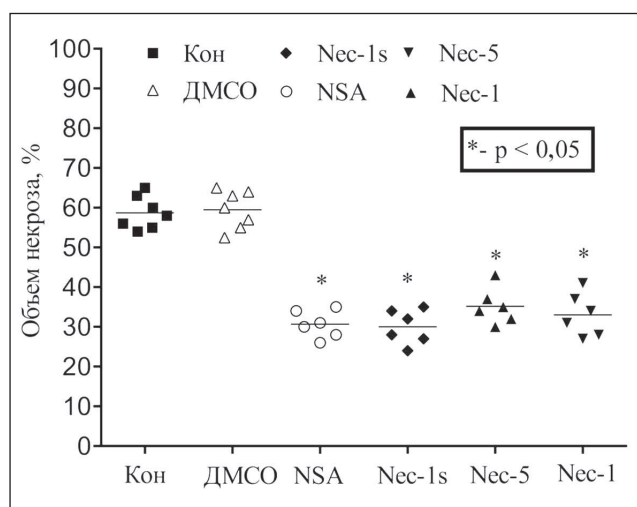
Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17–04–02061 «МикроРНК-223–5p и –3p-зависимые механизмы некроптоза в миокарде сердечного аллогraftа при трансплантации донорского сердца». / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation № 17–04–02061 “MicroRNA-223–5p and –3p-dependent mechanisms of apoptosis in myocardium of allograft in donor heart transplantation”.

Рисунок 1. Объем некроза миокарда в экспериментальных группах



Примечание: Кон — контрольная группа; ДМСО — диметилсульфоксид; Nec-1s — некростатин-1s; NSA — некротсульфонамид; Nec-5 — некростатин-5; Nec-1 — некростатин-1; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем и ДМСО.

Список литературы / References

1. Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Демченко Е. А., Байрашева В. К., Галагудза М. М. Кардиопротективные эффекты некростатина 1s и некросульфонида на модели длительной холодовой консервации донорского сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):468–471. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-5-468-471> [Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, Bayrasheva VK, Galagudza MM. Cardioprotective effects of necrostatin-1s and necrosulfonamide in the model of prolonged static cold storage of the donor rat heart. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(5):468471. <https://doi.org/10.18705/1607419X-2017235-468471> In Russian].
2. Дмитриев Ю. В., Минасян С. М., Байрашева В. К., Демченко Е. А., Галагудза М. М. Прямое сравнение кардиопротективных свойств ингибиторов некроптоза на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):126–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-126-133> [Dmitriev YV, Minasian SM, Bayrasheva VK, Demchenko EA, Galagudza MM. Direct comparison of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors against global ischemia-reperfusion in the isolated rat heart. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(4):126–133. doi:10.20538/1682-0363-2017-4-126-1333. In Russian].
3. Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential in ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 2005;1(2):116–119. doi:10.1038/nchembio711
4. Smith C, Davidson S, Lim S, Simpkin J, Hothersall J, Yellon D. Necrostatin: a potentially novel cardioprotective agent? Cardiovasc Drugs Ther. 2007;21(4):227–233. doi:10.1007/s10557-007-6035-1
5. Zhu H, Fan G. Role of microRNAs in the reperfused myocardium towards post-infarct remodelling. Cardiovasc Res. 2012;94(2):284–292. doi:10.1093/cvr/cvr291
6. Wang J, Zhang X, Li Q, Wang K, Wang Y, Jiao J et al. MicroRNA-103/107 regulate programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through targeting FADD. Circ Res. 2015;117(4):352–363. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305781
7. Dmitriev YV, Minasian SM, Demchenko EA, Galagudza MM. Study of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors on isolated rat heart subjected to global ischemia-reperfusion. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(2):245–248. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2124-28>
8. Elia L, Condorelli G. MicroRNAs and pulmonary hypertension: a tight link. Cardiovasc Res. 2016;111(3):163–164. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw163>
9. Pavlovsky A, Lian D, Huang X, Yin Z, Haig A, Jevnikar A et al. RIPK3-mediated necroptosis regulates cardiac allograft rejection. Am J Transplant. 2014;14(8):1778–1790. doi:10.1111/ajt.12779

Информация об авторах

Дмитриев Юрий Валерьевич — научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минасян Саркис Минасович — старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Author information

Yuri V. Dmitriev, MD, Research Fellow, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Sarkis M. Minasian, MD, Senior Researcher, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Pathophysiology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет

**Ж. Д. Кобалава, Е. К. Шаварова, И. А. Хомова,
Л. А. Горева, Л. В. Карапетян**

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет
дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Контактная информация:

Кобалава Жанна Давидовна,
Городская клиническая больница
№ 64, кафедра пропедевтики
внутренних болезней с курсом
кардиологии и клинической
фармакологии им. акад. В. С. Моисеева
РУДН,
ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: zkobalava@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
10.09.18 и принята к печати 21.10.18.*

Резюме

Цель исследования — изучение антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид-ретард у пациентов с неосложненной неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) в старшей возрастной группе. **Материалы и методы.** В открытое одноцентровое исследование включены 40 пациентов с неконтролируемой АГ, которым назначалась терапия фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард (5/1,5 мг) 1 раз в сутки в течение 4 недель. Через 4 недели пациентам, не достигшим целевого уровня артериального давления (АД), доза была увеличена с 5/1,5 мг до 10/1,5 мг. Период наблюдения составил 12 недель. **Результаты.** Включено 40 пациентов, средний возраст обследованных — 62 года, мужчины — 20 %, давность АГ — в среднем 9 лет. Исходное систолическое АД (САД) составило 165 [148; 171] мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — 96 [80; 102] мм рт. ст. На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард САД снизилось на 31 мм рт. ст., ДАД — на 17 мм рт. ст. Целевые значения клинического АД (< 140/90 мм рт. ст. без сахарного диабета, < 140/85 мм рт. ст. при сахарном диабете) достигнуты у 93 % пациентов. По данным аппланационной тонометрии, наблюдалось снижение центрального САД на 16 мм рт. ст., ДАД — 10 мм рт. ст., пульсовое давление (ПД) на 6 мм рт. ст. До начала лечения медиана каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (кфСПВ) составила 11,1 [7,8; 14,5] м/с. Через 12 недель терапии отмечено снижение кфСПВ до 8,9 [6,7; 12,6] м/с ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). **Выводы.** Терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/тиазидоподобного диуретика у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2-й степени обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД у 93 % пациентов на фоне 12-недельной терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании

продемонстрирована способность комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижать центральное САД, ПД в аорте, а также кфСПВ.

Ключевые слова: амлодипин, индапамид-ретард, антигипертензивная эффективность, безопасность

Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Хомова И. А., Горева Л. А., Карапетян Л. В. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):586–595. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old

Zh. D. Kobalava, E. K. Shavarova, I. A. Khomova,
L. A. Goreva, L. V. Karapetyan
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:
Zhanna D. Kobalava,
Clinical Hospital № 64, Department
of Internal Diseases Propaedeutics,
Peoples' Friendship University of Russia,
61 Vavilov street, Moscow,
117292, Russia.
E-mail: zkobalava@mail.ru

Received 10 September 2018;
accepted 21 October 2018.

Abstract

Objective. To evaluate the antihypertensive efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in patients with uncomplicated uncontrolled arterial hypertension (HTN) in the older age group. **Design and methods.** We included 40 patients (average age — 62 years, men — 20%, mean HTN duration — 9 years) with uncomplicated uncontrolled HTN in an open, single-center study. Fixed-combination therapy with amlodipine/indapamide-retard (5/1,5 mg) once a day for 4 weeks were prescribed. After 4 weeks, in patients who did not reach the target blood pressure (BP), the dose increased from 5/1,5 to 10/1,5 mg. The follow-up period was 12 weeks. **Results.** The initial systolic BP (SBP) was 165 [148; 171] mm Hg, diastolic BP (DBP) — 96 [80; 102] mm Hg. After a 12-week therapy with a fixed combination of amlodipine/indapamide-retard, SBP decreased by 31 mm Hg, DBP — by 17 mm Hg. Target clinical BP (< 140/90 mm Hg in patients without diabetes mellitus (DM), < 140/85 mm Hg in patients with diabetes mellitus) was achieved in 93 % patients. Central SBP measured by applanation tonometry decreased by 16 mm Hg, DBP — 10 mmHg, pulse pressure — 6 mmHg. Prior to treatment, the median of carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was 11,1 [7,8; 14,5] m/sec. After 12 weeks there was a decrease in cfPWV to 8,9 [6,7; 12,6] m/sec ($p < 0,05$ in comparison with the baseline). **Conclusions.** Fixed combination of amlodipine/thiazide-like diuretic in patients with uncomplicated uncontrolled 1–2 degree HTN has a high antihypertensive efficacy, allowing achievement of target BP in 93 % patients after 12-week therapy, with a satisfactory safety profile and metabolic neutrality. We showed the ability of a combination of amlodipine/indapamide-retard to reduce central SBP, pulse pressure in the aorta, and cfPWV.

Key words: amlodipine, indapamide-retard, antihypertensive efficacy, safety

For citation: Kobalava ZhD, Shavarova EK, Khomova IA, Goreva LA, Karapetyan LV. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):586–595. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития ишемической болезни сердца, а также сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. При этом, несмотря на многообразие антигипертензивных препаратов и их фиксированных комбинаций, в России эффективно лечатся, достигая целевых значений артериального давления (АД), лишь 22% больных АГ [1]. Успехи медицины обуславливают неуклонный рост в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. У пожилых значимые изменения претерпевает суточный профиль АД — повышаются вариабельность АД, частота нарушений циркадианного ритма, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Основной отличительной чертой АГ у пожилых является значимый вклад в патогенез АГ повышения артериальной ригидности на фоне сосудистого старения, что проявляется повышением пульсового давления (ПД) и распространенности изолированной систолической АГ [2]. Именно отсутствие достижения целевых значений систолического АД (САД) является более сильным прогностическим фактором в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR [3], SHEP [4], STOP-Hypertension 2 [5], показали высокую антигипертензивную эффективность антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Причем сравнительные исследования последних лет убедительно продемонстрировали способность данных классов препа-

ратов снижать не только периферическое, но и центральное АД [6]. Метаанализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE ($n = 30791$) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели на 27 и 17% соответственно, по сравнению с другими комбинациями, и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [7].

Помимо повышения жесткости артерий, с возрастом наблюдается снижение активности ренина плазмы, что приводит к развитию натрий-объем-зависимой АГ, при которой особенно эффективны тиазидные диуретики [8]. Индапамид-ретард способен уменьшать феномен солечувствительности, встречающийся почти у половины лиц с АГ и ассоциированный с более тяжелыми поражениями органов-мишеней и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В 2017 году в России зарегистрирована уникальная фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов с тиазидоподобным диуретиком Арифам («Сервье», Франция), включающая амлодипин в дозе 5 или 10 мг и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг.

Целью исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности и безопасности комбинации амлодипин/индапамид-ретард в старшей возрастной группе.

Материалы и методы

В открытое одноцентровое исследование эффективности и безопасности 12-недельной терапии фиксированной комбинацией блокатора амлоди-

Таблица 1

ОБЩАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Параметр	Значение
Возраст, годы	62 [57,5; 75,1]
Мужской пол, n	7 (20%)
Давность АГ, годы	9 [2; 13]
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	27 (63%)
Дислипидемия, n (%)	21 (53%)
Курение, n (%)	2 (5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (10%)
Клиническое САД, мм рт. ст.	165 [148; 171]
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	98 [80; 107]
Среднее ПД, мм рт. ст.	67 [49; 71]
Изолированная систолическая АГ, n (%)	13 (33%)
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)	23 (58%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

пина/индапамида-ретард включены 40 пациентов с неосложненной, ранее не леченной или не контролируемой на фоне монотерапии АГ 1–2-й степени старше 55 лет, обратившиеся за амбулаторной помощью (табл. 1). Вторичная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность II–IV функционального класса, декомпенсированный сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-EPI; тяжелая печеночная недостаточность, противопоказания к назначению исследуемых препаратов (антагонистов кальциевых каналов, тиазидоподобных диуретиков) являлись критериями исключения. Средний возраст обследованных составил 62 года, клиничко-демографическая характеристика группы представлена в таблице 1.

Спектр предшествующих антигипертензивных препаратов в обследованной популяции представлен следующими группами: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 15 (38)%, блокаторы рецепторов ангиотензина II — 5 (13%), β -адреноблокаторы — 3 (7%). Из сопутствующей терапии допускалось применение гиполлипидемической терапии.

Для измерения клинического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовался валидированный полностью автоматический осциллометрический прибор для измерения АД на плече «OMRON 705CP-II» (Япония). АД измерялось троекратно в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после 10-минутного отдыха в положении сидя, на доминантной руке, за уровень АД на данном визите принималось среднее трех измерений. Всем выполнялся биохимический анализ крови (липидный спектр, глюкоза, калий, натрий, магний, кальций, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота). Рутинное биохимическое исследование крови дополнялось определением концентрации прямого ренина сыворотки в покое (референсные значения в покое: 2,8–39,9 мкМЕд/мл; после нагрузки: 4,4–46,1 мкМЕд/мл).

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа оценивали степень контроля по уровню гликемии и концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}): критериями контроля считали уровень гликемии натощак < 7 ммоль/л и уровень HbA_{1c} < 7%. Все пациенты с сахарным диабетом в качестве перорального сахароснижающего препарата получали метформин. Измерение центрального давления и скорости распространения каротидно-бедренной пульсовой волны (кфСПВ) осуществлялось методом аппланационной тонометрии с помощью системы SphygmoCor (Atcor, Австралия) в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после

10-минутного отдыха в положении лежа. Датчиком Millar регистрировали пульсовую волну на лучевой артерии, которая с использованием трансформирующей функции программного обеспечения прибора преобразовывалась в кривую центрального давления в аорте. Скорость пульсовой волны (СПВ) измерялась путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях параллельно с записью электрокардиограммы в 3 отведениях. На каждом визите проводилось не менее двух измерений, которые округлялись. Для оценки безопасности применения изучаемой комбинации на всех визитах выполнялось измерение АД и ЧСС в пробе с ортостазом.

Статус гидратации оценивали с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора ABC-01 «Медасс». Метод основан на оценке различий сопротивления тканей ввиду разного содержания в них жидкости и электролитов. С увеличением содержания воды в тканях увеличивается их электропроводимость, то есть уменьшается сопротивление или импеданс. По данной методике оценивали активное сопротивление R, субстратом которого являются клеточная и внеклеточная жидкость, и реактивное сопротивление X_c, субстрат — клеточные мембраны. Выполняли по стандартной одночастотной тетраполярной методике на частоте 50 кГц с расположением электродов на голеностопном и лучезапястном суставах.

Все лабораторно-инструментальные исследования выполнялись до начала исследования, через 1 месяц и через 3 месяца на заключительном визите. Дополнительно через 1 неделю проводился контроль клинического АД и ЧСС, а также исследование крови на креатинин и калий.

Исходно 23 (58%) включенных пациента принимали антигипертензивную монотерапию, которая отменялась как минимум за 2 недели до начала исследования. Условием включения было наличие АГ 2-й степени у лиц, не получающих лечения, или 1–2-й степени у пациентов, находящихся на терапии. Всем пациентам на первом визите назначалась стартовая терапия комбинацией недигидропиридинового антагониста кальция и тиазидоподобного диуретика — Арифам («Лаборатории Сервье», Франция), в состав которой входят амлодипин 5 мг и индапамид-ретард 1,5 мг. Исследуемый препарат был рекомендован к приему 1 раз в день утром. При отсутствии достижения целевого АД на визите через 4 недели доза увеличивалась с 5/1,5 до 10/1,5 мг. Целевым клиническим АД для пациентов без сахарного диабета 2-го типа считали < 140/90 мм рт. ст., а с сахарным диабетом 2-го типа — < 140/85 мм рт. ст.

Доля пациентов, достигших целевого клинического АД через 12 недель терапии, являлась основным критерием эффективности терапии. Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, возникших после приема первой дозы препарата и приведших к прекращению приема препарата, и по количеству клинически значимых нежелательных явлений.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 8.0, с применением стандартных алгоритмов статистики. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Вилка. В зависимости от типа распределения, данные представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Различия средних величин и корреляции считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованная группа пациентов относилась к старшей возрастной категории, преобладали женщины, из факторов риска отмечалась высокая частота ожирения и дислипидемии (табл. 1).

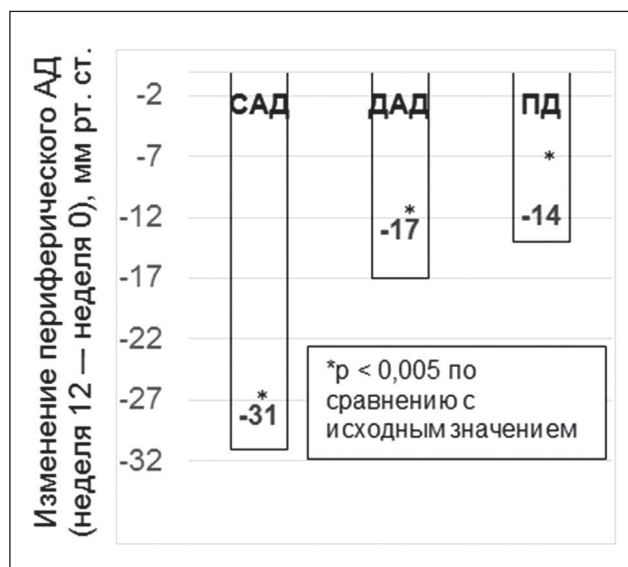
Динамика клинического артериального давления

Исходное САД составило 165 [148; 171] мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — 98 [80; 107] мм рт. ст. Уже через 1 неделю наблюдался отчетливый клинический эффект (медиана САД/ДАД 141 [134; 152] / 92 [81; 98] мм рт. ст.). Через 4 недели антигипертензивной терапии медиана САД/ДАД достигла 139 [126; 151] / 85 [78; 92] мм рт. ст., при этом целевые значения клинического АД не были зарегистрированы у 4 пациентов, которым доза амлодипина была увеличена до 10 мг (Арифам с 5/1,5 до 10/1,5 мг).

Через 3 месяца терапии отмечено дальнейшее снижение САД/ДАД до 134 [121; 140] / 81 [75; 89] мм рт. ст. ($p < 0,005$ по сравнению с исходным). Наблюдалось снижение ПД в течение 12 недель с 67 до 53 мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Динамика показателей периферического САД, ДАД, ПД на фоне терапии представлена на рисунке 1. Значимых изменений ЧСС при применении амлодипина/индапамида-ретард не отмечено (исходно — 69 ± 4 уд/мин, через 12 недель терапии — 71 ± 6 уд/мин, $p = 0,7$).

Через 12 недель терапии целевой уровень САД/ДАД регистрировался у 37 (93%) пациентов

Рисунок 1. Динамика показателей периферического артериального давления на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

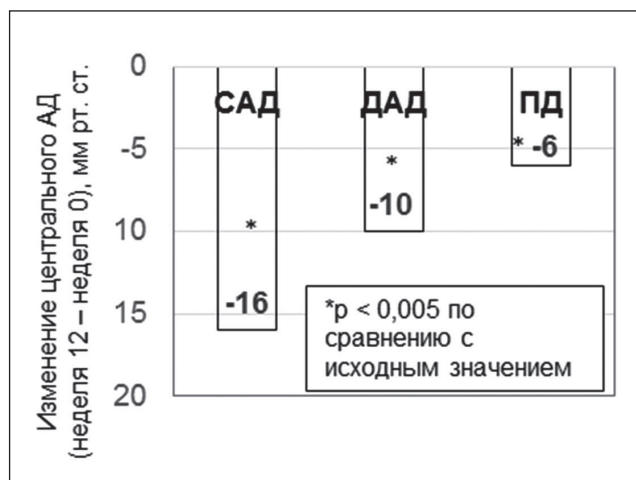
(рис. 2). Из 40 пациентов, включенных в исследование, достигли завершающего визита 39 пациентов. 1 пациентка прекратила участие досрочно через 7 дней из-за субъективно плохой переносимости нормализации АД.

Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевого клинического артериального давления через 1 и 3 месяца терапии амлодипином/индапамидом-ретард



Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 3. Динамика показателей центрального артериального давления на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

Динамика показателей артериальной ригидности и центрального артериального давления

На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид-ретард отмечено значимое снижение центрального САД и центрального ПД. Исходное центральное САД составило 150 [115; 155] мм рт. ст., ДАД — 89 [76; 102] мм рт. ст., ПД — 61 [43; 69] мм рт. ст. Динамика САД, ДАД, ПД в аорте представлена на рисунке 3. Значимой динамики параметров, характеризующих отраженную волну, не выявлено. Отмечены незначительные колебания индекса прироста, тенденция к увеличению времени возврата отраженной волны и повышению индекса амплификации ПД.

До начала лечения медиана кфСПВ составила 11,1 [7,8; 14,5] м/с. Через 12 недель терапии отмечено снижение кфСПВ до 8,9 [6,7; 12,6] м/с ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Таким образом, исходно у 22 (55%) пациентов регистрировалось повышение кфСПВ выше 10 м/с, при этом на фоне лечения доля лиц с повышенной кфСПВ снизилась до 35% (14 пациентов) ($p < 0,05$ по сравнению с исходным).

Корреляционный анализ выявил положительную связь центрального САД с возрастом ($r = 0,16$), индексом массы тела ($r = 0,14$), периферическими САД ($r = 0,92$), ДАД ($r = 0,78$) и ПД ($r = 0,81$), ЧСС ($r = 0,10$). Также была выявлена корреляция СПВ с возрастом ($r = 0,36$), периферическими САД ($r = 0,48$), ДАД ($r = 0,29$) и ПД ($r = 0,45$), центральными САД ($r = 0,46$), ДАД ($r = 0,23$) и ПД ($r = 0,43$).

Профилирование пациентов в зависимости от уровня ренина и оценки статуса гидратации

В обследованной популяции у 1 пациента (2%) выявлено повышение концентрации ренина плазмы выше верхней границы нормы, норморениновый профиль АГ зарегистрирован у 17 (43%) обследованных, у 22 (55%) пациентов ренин не превышал нижней границы нормальных значений. По данным биоимпедансного векторного анализа (БИВА), медиана активного сопротивления составила 455 [385; 529] Ом, фазовый угол — 6,3 [5,3; 7,2]. Состояние гипергидратации определялось у 23 (58%) пациентов до начала терапии исследуемым препаратом. Через 3 месяца отмечалась тенденция к повышению медианы активного сопротивления до 475 [413; 525] Ом и фазового угла до 6,9 [5,7; 7,4]. На фоне 12-недельной терапии амлодипином/индапамидом-ретард значимых колебаний уровня прямого ренина не обнаружено, при этом, по данным БИВА, доля лиц с избыточным содержанием жидкости снизилась до 15 (38%) ($p < 0,05$).

Безопасность терапии с использованием комбинации амлодипин/индапамид-ретард

С целью оценки безопасности изучаемого режима антигипертензивной терапии у пациентов старшей возрастной группы на каждом визите выполнялась ортостатическая проба. Ни исходно, ни через 3 месяца приема фиксированной комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижения САД в ортостазе более 20 мм рт. ст. зарегистрировано не было. Динамика лабораторных параметров представлена в таблице 2. Назначение комбинации амлодипин/индапамид-ретард не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы сыворотки и липидный спектр. Продemonстрированная метаболическая нейтральность подтверждает безопасность применения фиксированной комбинации амлодипин/индапамид-ретард у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией. Значимых изменений параметров почечной функции, электролитов, уровня мочевой кислоты не наблюдалось.

В целом прием фиксированной комбинации амлодипина/индапамида-ретард хорошо переносился пациентами. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приводящие к прекращению приема препарата, не зарегистрированы. У одной пациентки быстрая нормализация АД сопровождалась развитием слабости, что привело к отмене препарата через 7 дней, хотя как при самоконтроле АД, так и при клиническом измерении АД не снижалось менее 120/70 мм рт. ст. При назначении амлодипина ожидаемо развитие отеков нижних конечностей из-за выраженной местной

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ИНДАПАМИДА-РЕТАРД

Параметр	Исходное значение	Значение через 3 месяца
ОХ, ммоль/л	5,8 [4,6; 6,3]	5,6 [4,2; 6,0]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,9; 4,0]	3,4 [2,6; 4,2]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [0,8; 1,4]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,2]	1,9 [1,5; 2,1]
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,3; 6,5]	5,4 [4,6; 6,2]
Креатинин, мкмоль/л	71 ± 15	70 ± 15
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79 ± 12	80 ± 11
Мочевая кислота, мкмоль/л	316 [256; 347]	346 [272; 435]
Калий, ммоль/л	4,3 [3,8; 4,3]	4,0 [3,4; 3,9]
Кальций, ммоль/л	2,32 ± 0,1	2,37 ± 0,1
Магний, ммоль/л	0,97 ± 0,1	0,98 ± 0,1

Примечание: ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

вазодилатации, однако в нашем исследовании данной побочной реакции зарегистрировано не было, что, возможно, связано с синергичным действием блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика в отношении значимого усиления салуреза.

Обсуждение

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018 году, во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [9]. Если в предыдущей версии стартовая комбинированная терапия была оправдана лишь у пациентов с АГ высокого риска или при наличии значимого повышения АД, то текущая версия предлагает большинству лиц с АГ начинать лечение сразу двумя препаратами, предпочтительно используя фиксированные комбинации (класс IA). Обоснованием подобного подхода является низкая приверженность пациентов регулярным визитам к врачу, в связи с чем при планировании монотерапии с медленной постепенной титрацией дозы и/или добавлением второго препарата в дальнейшем при ее неэффективности высока вероятность того, что большинство пациентов останется на неоптимальном режиме с использованием одного препарата в течение продолжительного периода времени. В новой версии рекомендаций по АГ более агрессивным выглядит и подход к лечению пожилых пациентов. Предложены как более низкие отрезные уровни АД для начала антигипертензивной терапии у пожилых, так и более низкие целевые значения АД при отсутствии старческой астении и хорошей переносимости терапии. В нашем исследовании фиксированная комбинация амлодипина/индапамида-ретард продемонстрировала высокую антигипертензивную эф-

фективность в отношении снижения клинического САД, ДАД, ПД у лиц старшей возрастной группы. Двенадцатинедельная терапия позволила добиться достижения целевого АД у 93 % больных, причем наблюдалось быстрое развитие антигипертензивного эффекта в первую неделю от начала лечения.

Европейские эксперты предлагают использовать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция или диуретиком в качестве стартовых, при этом существует убедительное обоснование рациональности применения у пожилых лиц терапевтического режима, выбранного в нашем исследовании. В первую очередь это высокая антигипертензивная активность. Антагонисты кальция многократно продемонстрировали эффективность и безопасность применения у пожилых пациентов с АГ, особенно изолированной систолической АГ, в частности, в исследованиях ALLHAT [10], Syst-Eur [3], Syst-China [11], ACCOMPLISH [12]. По результатам опубликованного в 2007 году метаанализа, они занимают второе место по антигипертензивной активности после тиазидных диуретиков у пациентов с АГ (80 исследований, суммарно 10818 пациентов): среднее снижение САД/ДАД в группе индапамида SR было максимальным и составило –22,2/–11,7 мм рт. ст., в группе гидрохлоротиазида — –17,3/–10,7 мм рт. ст., в группе амлодипина — –16,4/–11,2 мм рт. ст. [13].

АГ у пожилых имеет ряд патофизиологических особенностей [14]. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз, приводя к дальнейшему угнетению синтеза ренина. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с по-

следующей гиперволемией и подавлением секреции ренина. В-третьих, с возрастом увеличивается солечувствительность — феномен усиления влияния солевой нагрузки на АД (увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевой на высокосолевую диету более 10%). В условиях отсутствия увеличения экскреции натрия почками в ответ на повышение потребления поваренной соли значительное содержание натрия в пище способно вызвать объем-зависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Данные патофизиологические особенности АГ приближают нас к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых лиц объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории пациентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом [15–17]. В обследованной нами популяции высокорениновая АГ встречалась крайне редко, большинство пациентов имели низкорениновую форму АГ (53%). По данным БИВА, более половины обследованных до начала терапии находились в состоянии гипергидратации. 12-недельная терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида-ретард сопровождалась значимым снижением доли пациентов с повышенным содержанием клеточной и внеклеточной жидкости по данным БИВА.

У пожилых пациентов с высоким САД, включая лиц с изолированной систолической АГ, повышен абсолютный риск инсультов, что может служить следующим аргументом в пользу применения комбинации антагониста кальция с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Метаанализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE ($n = 30791$) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели по сравнению с другими комбинациями на 27% (относительный риск (ОР) 0,77 при 95-процентном доверительном интервале (95% ДИ) от 0,64 до 0,92) и 17% (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,73 до 0,95) соответственно и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [7]. Снижение риска инфаркта и инсульта может быть обусловлено более выраженным влиянием изучаемой комбинации на уровень центрального САД по сравнению с другими терапевтическими режимами. Так, в исследовании ASCOT большее снижение центрального САД при равном снижении САД в плечевой артерии у пациентов, прини-

мавших амлодипин, по сравнению с получавшими β -адреноблокатор, сопровождалось отчетливыми преимуществами в отношении снижения риска коронарных событий, инсульта, смерти от всех причин [18].

В нашем исследовании наблюдалась значимая динамика как центрального САД, так и ПД параллельно снижению САД и ПД в плечевой артерии на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина/тиазидоподобного диуретика.

В системном метаанализе М. Сеселжа и соавторов (2009), включавшем 54 клинических исследования, продемонстрировано, что традиционные факторы риска, за исключением возраста и АД, слабо взаимосвязаны с СПВ, что нашло подтверждение и в нашей работе [19]. Наличие избыточной массы тела и ожирения сопровождается повышением АД во всех возрастных, гендерных и этнических группах, что ставит эти показатели в ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Центральное АД и его детерминанты являются более сильными маркерами риска инсульта у пациентов с АГ, особенно при наличии высокой степени ожирения [21]. В нашем исследовании центральное САД положительно коррелировало с индексом массы тела. Как известно, лица с ожирением имеют более высокие эластические свойства артерий, что может усиливать амплификацию пульсовой волны от центра к периферии.

Взаимосвязь артериальной жесткости, центрального АД и ЧСС чрезвычайно сложна и зависит от целого ряда факторов, таких как возраст, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек и других коморбидных состояний [8], поэтому к ограничениям нашего исследования следует отнести отсутствие группы контроля с альтернативным терапевтическим режимом.

Заключение

Терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/тиазидоподобного диуретика у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2-й степени обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых значений АД у 93% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании продемонстрирована способность комбинации амлодипина/индапамида-ретард снижать центральное САД, ПД в аорте, а также кфСПВ. Фиксированная комбинация амлодипина/индапамида-ретард в дозировках 5/1,5 и 10/1,5 мг может быть обоснованной альтер-

нативой при выборе стратегии антигипертензивной терапии у пациентов старшей возрастной группы, учитывая снижение активности РААС с возрастом и преобладание натрий-объем-зависимых форм АГ у пожилых.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г., Шестов Д. Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002;1:10–15. [Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, Shestov DB. The prognostic role of systolic and diastolic blood pressure for cardiovascular morbidity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2002;1:10–15 In Russian].
2. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. АРГУС: артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: МИА, 2002. 448 с. [Moiseev VS, Kobalava ZhD. ARGUS: hypertension in elderly patients. М.: MIA, 2002. 448 p. In Russian].
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–764.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *J Am Med Assoc*. 1991;265(24):3255–3264.
5. Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, Ekbom T, Hedner T, De Faire U et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996;5(5):300–304.
6. Agnoletti D, Zhang Yi, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens*. 2013;26(8):1045–1052.
7. Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, Stefanini GG, Scherrer U et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17(3):193–199.
8. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–2506.
9. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997.
11. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823.
12. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–2428.
13. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Invest*. 2007;27(11):735–753.
14. Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. Кардиология. 2017;57(8):60–70. [Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard. *Kardiologiya*. 2017;57(8):60–70. In Russian].
15. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):1033–1037.
16. Furberg CD. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):929–930.
17. Brown MJ. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):926–928.
18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. on behalf the CAFÉ Investigators. Differential impact of blood pressure — lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–1225.
19. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328–1336.
20. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2008;168(9):928–935.
21. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511.

Информация об авторах

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН;

Шаварова Елена Курбановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Хомова Ирина Александровна — клинический ординатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Горева Любовь Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН;

Карапетян Лала Вазгеновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН.

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Duo

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. Фармакотерапевтическая группа: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. Показания к применению: эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. Способ применения и дозы: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. Противопоказания: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящая из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (креатинин менее 30 мг/мл); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мг/мл); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. Побочные эффекты: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-005976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Duo. Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Дозировка 10 мг + 10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг + 20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). Противопоказания: повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПД и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный или/или приобретенный ангионевротический отек (в том числе - в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) на фоне применения препаратов, содержащих алкоголь; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин), а также циклоспорином и грейфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром

глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. С осторожностью: синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность; ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мг/мл); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алкоголь; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. Способ применения и дозы: Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейфрутовым соком. Препарат Леркамен® Duo не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг + 10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг + 10 мг. Дозировка 10 мг + 20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг + 20 мг. Дозу препарата выбирает врач. Побочное действие: Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Duo, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головоболение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость. Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Duo: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

I. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Rullone LM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Barrios study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006; 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br J Card, 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018_Print
Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.