

**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

Рипп Т. М. (Томск)

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 — 5 000 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

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

T. M. Ripp (Tomsk)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (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:

- 6 Мельникова Л. В., Осипова Е. В.
Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии: патогенетические основы ранней диагностики
- 14 Цэцэгдулам Б., Максикова Т. М., Калягин А. Н., Орлова Г. М., Синькова Г. М., Балабина Н. М. **Ретроспективный анализ структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией в Монголии**
- 25 Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. **Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией**
- 34 Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Суслова Т. Е., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Манукян М. А. **Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек**
- 46 Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Личикаки В. А., Фальковская А. Ю., Мочула О. В., Усов В. Ю., Баев А. Е. **Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда**
- 60 Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. **Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин**
- 66 Минюхина И. Е., Праскурничий Е. А. **Оценка суточного профиля артериального давления и суточной динамики показателей сосудистой жесткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек**

Content:

- 6 Melnikova L. V., Osipova E. V. **Kidney damage in essential arterial hypertension: pathogenetic issues for early diagnostics**
- 14 Tsetsegdulam B., Maksikova T. M., Kalyagin A. N., Orlova G. M., Sinkova G. M., Balabina N. M. **Retrospective analysis of the cardiovascular risk factors in hypertensive patients in Mongolia**
- 25 Goncharova N. S., Simakova M. A., Moiseeva O. M. **Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension**
- 34 Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Pekarskiy S. E., Ripp T. M., Zyubanova I. V., Sitkova E. S., Lichikaki V. A., Suslova T. E., Gusakova A. M., Ryabova T. R., Manukyan M. A. **Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function**
- 46 Sitkova E. S., Mordovin V. F., Ripp T. M., Pekarskii S. E., Ryabova T. R., Lichikaki V. A., Falkovskaya A. Yu., Mochula O. V., Usov V. Yu., Baev A. E. **Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage**
- 60 Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Polonikov A. V., Churnosov M. I. **Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women**
- 66 Minyukhina I. E., Praskurnichiy E. A. **Assessment of the 24-hour profile of blood pressure and arterial stiffness in patients with end-stage renal disease**

Содержание:

- 74 Глазкова П. А., Терпигорев С. А.,
Куликов Д. А., Иванова Н. А.,
Глазков А. А. Пути повышения диагности-
ческой значимости метода лазерной
доплеровской флоуметрии при оценке
кожной микроциркуляции у пациентов
с артериальной гипертензией
- 84 Галагудза М. М., Минасян С. М.,
Дмитриев Ю. В., Поleshenko Я. И.,
Шубина П. Ю., Протак Е. С., Усков И. С.,
Сонин Д. Л., Кутенков А. А., Власов Т. Д.
Сравнение гемодинамических и инфаркт-
лимитирующих эффектов консервирую-
щего раствора на основе буфера
Кребса–Хенселейта и раствора Кустодиол
на модели гетеротопической транспланта-
ции сердца крысы
- 90 Тихоненко В. М., Пивоваров В. В.,
Кормилицын А. Ю., Зайцев Г. К.
Определение артериального давления
по тонам Короткова при наличии
«аускультативного провала»
- 97 Тарасова О. А., Чулков В. С.,
Синицын С. П., Вереина Н. К., Чулков Вл. С.
Факторы кардиометаболического риска
у женщин с анамнезом артериальной
гипертензии во время беременности
- 105 Ших Е. В., Жукова О. В.,
Остроумова О. Д., Шаронова С. С.,
Карноух К. И. Артериальная гипертензия
у беременных: взгляд с позиций
Европейских рекомендаций 2018 года

Content:

- 74 Glazkova P.A., Terpigorev S.A.,
Kulikov D.A., Ivanova N.A.,
Glazkov A.A. Increasing the diagnostic
significance of the laser Doppler flowmetry
in assessing skin microcirculation in
hypertension
- 84 Galagudza M. M., Minasian S. M.,
Dmitriev Yu. V., Poleshenko Ya. I.,
Shubina P.Yu., Protsak E. S., Uskov I. S.,
Sonin D. L., Kutenkov A. A., Vlasov T. D.
Comparison of hemodynamic
and infarct-limiting effects of preservation
solution based on Krebs–Henseleit buffer
and HTK solution in the rat model
of heterotopic heart transplantation
- 90 Tikhonenko V.M., Pivovarov V.V.,
Kormilitsyn A. Y., Zaitsev G. K. Evaluation
of blood pressure using Korotkoff's sounds
in case of auscultatory gap
- 97 Tarasova O.A., Chulkov V.S., Sinitsyn S. P.,
Vereina N. K., Chulkov Vl. S. Risk factors
for cardiovascular complications
in women with hypertensive disorders
during pregnancy
- 105 Shih E. V., Zhukova O. V.,
Ostroumova O. D., Sharonova S. S.,
Karnoukh K. I. Hypertension in pregnant
women: a view from the perspective
of the European recommendations 2018



Глубокоуважаемые читатели!

На преодоление неинфекционной эпидемии артериальной гипертензии (АГ) направлены усилия ученых и клиницистов всего мира. Мы наблюдаем новый виток активного изучения эпидемиологических, генетических и фундаментальных аспектов гипертензии, потому что АГ приводит к большему числу смертей, чем любой другой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ежегодно являясь причиной гибели около 10 миллионов пациентов, что сравнимо с потерей мегаполиса.

В представленном номере актуален эпидемиологический обзор зарубежного автора Б. Цэцэгдулам (Улан-Батор) и соавторов по оценке структуры факторов риска ССЗ у больных АГ в Монголии в сравнении с мировыми данными и данными РФ. О возможностях генетического прогнозирования и персонализированных подходах к профилактике и лечению АГ дает право думать работа М. И. Москаленко с соавторами, установившая протективный эффект генотипа AA rs652438 MMP12 в отношении риска возникновения АГ. Весьма актуальным представляется освещение патогенетических аспектов ранней диагностики болезней почек (статья Л. В. Мельниковой и Е. В. Осиповой); или в том же аспекте, но уже дополненное оценкой системы матриксных металлопротеиназ у больных резистентной АГ и сахарным диабетом 2-го типа (статья А. Ю. Фальковской и соавт.). Интересны работы по оценке суточных профиля артериального давления (АД) и динамики показателей сосудистой жесткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек И. Е. Минюхиной, Е. А. Праскурниченко, а также данные О. Н. Бересневой и соавторов о роли микроРНК-21 в развитии концентрического ремоделирования левого желудочка при сокращении числа функционирующих нефронов. Продолжает тему резистентной АГ работа

Е. С. Ситковой с соавторами о субэндокардиальных повреждениях миокарда и кардиопротективных эффектах новых методов лечения.

К незаслуженно забытому методу лазерной доплеровской флуометрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с АГ возвращает нас статья П. А. Куликова и соавторов, предлагая пути повышения диагностической значимости метода путем его простой модификации. Пристального внимания заслуживает работа по изучению причин феномена аускультативного провала тонов Короткова при суточном мониторингировании АД, которому в новых рекомендациях по АГ отведено значимое место (В. М. Тихоненко и соавт.).

В высоком рейтинге востребованности клинических научных исследований остаются вопросы изучения легочной АГ и АГ при беременности. В очень своевременном обзоре (Н. С. Гончаровой и соавт.) обсуждаются факторы риска тромбообразования и кровотечений у пациентов с легочной АГ и вопросы терапии пероральными антикоагулянтами. Обзор Е. В. Ших и соавторов и статья О. А. Тарасовой и соавторов посвящены вопросам ведения беременных с АГ.

Наконец, бесценными для понимания всего многообразия причин и законов прогрессирования АГ являются экспериментальные работы (статья М. М. Галагудзы и соавт.). Они особенно интересны для изучения факторов, лимитирующих осложнения АГ, и для формирования принципов превентивной медицины.

С уважением и добрыми пожеланиями,
д. м. н., член правления РКО
Т. М. Рипп

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:616.61

Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии: патогенетические основы ранней диагностики

Л. В. Мельникова¹, Е. В. Осипова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия

Контактная информация:

Мельникова Людмила Владимировна,
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва,
Россия, 125993.
Тел.: +7(495)680-05-99.
E-mail: melnikovalv@rmapo.ru

Статья поступила в редакцию
19.09.18 и принята к печати 14.12.18.

Резюме

В статье рассматриваются вопросы ранней диагностики поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Излагаются патогенетические механизмы гипертонического ремоделирования сосудов почек. На основании данных доказательной медицины обозначены акценты использования в диагностике лабораторных методов (расчет скорости клубочковой фильтрации и определение микроальбуминурии). Подтверждается значимость доплерографических методов изучения внутривисцеральной гемодинамики (оценка индекса резистентности и времени ускорения кровотока) для своевременного обнаружения изменений почечных сосудов и коррекции терапевтической тактики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, индекс резистентности, время ускорения кровотока

Для цитирования: Мельникова Л. В., Осипова Е. В. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии: патогенетические основы ранней диагностики. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):6–13. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-6-13

Kidney damage in essential arterial hypertension: pathogenetic issues for early diagnostics

L. V. Melnikova¹, E. V. Osipova²

¹ Academy of Advanced Medical Training of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Penza Institute of Advanced Medical Training, the Branch of the Academy of Advanced Medical Training of the Russian Federation, Penza, Russia

Corresponding author:

Lyudmila V. Melnikova,
Academy of Advanced Medical Training
of the Russian Federation,
2/1 Barrikadnaya street, Moscow,
125993 Russia.
Phone: +7(495)680-05-99.
E-mail: melnikovalv@ramapo.ru

Received 19 September 2018;
accepted 14 December 2018.

Abstract

We review main issues of early diagnostics of kidney damage in patients with essential hypertension. The remodeling of renal vessels and the underlying mechanisms are discussed. The evidence-based data are reviewed to substantiate the use of laboratory methods for the kidney damage diagnostics (calculation of glomerular filtration rate and microalbuminuria). We discuss the role of Doppler methods in the assessment of intrarenal hemodynamics (the resistance index and blood flow acceleration time) for timely detection of changes in renal vessels and the choice of management strategy.

Key words: hypertension, chronic kidney disease, resistance index, blood flow acceleration time, renal remodeling

For citation: Melnikova LV, Osipova EV. Kidney damage in essential arterial hypertension: pathogenetic issues for early diagnostics. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):6-13. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-6-13

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний. В мире насчитывается около 1 миллиарда больных данной патологией, что составляет приблизительно 15–25 % взрослого населения [1]. Несмотря на значительные успехи медицины в снижении сердечно-сосудистой смертности, риск фатального исхода у больного артериальной гипертензией (АГ), имеющего поражение почек, многократно возрастает. Терминальная стадия почечной недостаточности как финал гипертонической нефропатии составляет 10–30 % среди других причин летальности [2]. Если ранее считалось, что повреждение почек наблюдается только при злокачественных формах АГ, то в дальнейшем данные

представления были опровергнуты [3]. Доказано, что даже легкое течение ЭАГ может привести к повреждению почечной паренхимы [4]. Согласно современным представлениям, снижение почечной функции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ускоряет развитие кардиальной патологии. Сочетание поражения сердца и почек через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию приводят к снижению функциональной способности обоих органов и к развитию осложнений. Повреждение почек усугубляет течение сердечно-сосудистого заболевания, которое и приводит к смерти больного раньше, чем разовьется терминальная стадия почечной недостаточности [5, 6].

Патогенетические основы ремоделирования почечных сосудов при эссенциальной артериальной гипертензии

Почки обладают уникальной способностью к ауторегуляции, позволяющей независимо от величины среднего артериального давления (АД) в пределах от 80 до 180 мм рт. ст. поддерживать почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на постоянном уровне. Данный феномен осуществляется посредством изменения тонуса приносящих артериол почечных клубочков. При повышении системного АД происходит сужение прегломерулярных сосудов для предотвращения гиперперфузии и гиперфильтрации [7, 8]. У больных ЭАГ вначале почечные сосуды адекватно реагируют на ежедневные колебания АД. В дальнейшем для сохранения внутривисцерального гомеостаза происходит функциональное, а впоследствии и структурное изменение стенки вовлеченных сосудов [9–11]. Возрастание гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты капилляров почечного клубочка ведет к изменению формы эндотелиоцитов, нарушению межклеточных взаимодействий и в дальнейшем — к развитию эндотелиальной дисфункции. Затем происходит утолщение интимы афферентных и междольковых артерий, гипертрофия среднего слоя стенки — меди и сужение сосудистого просвета, увеличивающее сосудистое сопротивление избыточному кровотоку [12].

Сужение приносящей артериолы клубочка является причиной снижения поступления крови в клубочки. Вместе с тем для адекватной работы почек необходим определенный уровень АД, так как СКФ напрямую зависит от давления в приносящей артериоле. С этой целью включаются интрависцеральные механизмы активации РААС. Стимуляция юкстагломерулярных клеток, расположенных в приносящей артериоле, приводит к синтезу ренина и, в конечном итоге, образованию ангиотензина II, взаимодействующего со специфическими рецепторами 1-го типа в стенке выносящей артериолы клубочка и сужающего ее просвет. Так как изначально в здоровом клубочке приносящая артериола имеет более широкий просвет, чем выносящая, под действием РААС сужение выносящей артериолы создает еще больший градиент гидростатического давления, приводящий к гиперфильтрации. Нарушение ультрафильтрации сопровождается альбуминурией и активацией провоспалительных и вазоконстрикторных факторов. Усугубление гиперфильтрации уменьшает приток крови в клубочковые капилляры, что сопровождается развитием гломерулярной ишемии и гломерулосклероза. Уменьшение количества функционирующих нефронов ведет к возрастанию

нагрузки на оставшиеся клубочки, что, в свою очередь, способствует гиперфильтрации, замыкая «почечный круг» [13, 14].

Единые патофизиологические механизмы приводят к ремоделированию миокарда, сосудистой стенки, почечной ткани, ускоряя прогрессирование как почечной, так и сердечной недостаточности [15, 16]. Данные большого метаанализа Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium свидетельствуют об обратной взаимосвязи между СКФ и риском сердечно-сосудистых осложнений [17]. Установлено, что даже незначительное повреждение почек, при котором креатинин сыворотки крови еще не повышен, ведет к существенному повышению количества сердечно-сосудистых осложнений и увеличению смертности [18].

Пациенты с ЭАГ при присоединении поражения почек и развитии хронической болезни почек (ХБП) имеют более высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий, у них хуже прогноз, выше летальность после острого инфаркта миокарда и выше риск его рецидива, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (K/DOQI, 2012). Начальные стадии гипертензивной нефропатии достаточно часто протекают бессимптомно [19] и, к сожалению, не диагностируются своевременно, хотя именно на ранних этапах изменения в почках являются обратимыми при адекватном лечении. Понимание врачами важности данной проблемы и знание кардиоренальных взаимоотношений с учетом современных достижений необходимы для своевременной диагностики ХБП при ЭАГ, ее лечения и профилактики прогрессирования почечной и сердечной недостаточности. Раннее выявление ХБП при ЭАГ и проведение нефропротективной терапии, координация усилий нефрологов, терапевтов, врачей общей практики, кардиологов позволяет длительное время сохранять качество жизни, трудоспособность и социальную активность пациента [20].

Диагностика хронической болезни почек при эссенциальной артериальной гипертензии

Для определения состояния почек у больного АД в рекомендациях Российского кардиологического общества «Сердечно-сосудистый риск и ХБП: стратегии кардионепротеки» (2013) устанавливаются диагностические критерии ХБП, включающие снижение СКФ, альбуминурию и наличие структурных изменений при визуализирующих методах исследования [21]. Измерение СКФ может быть произведено путем измерения клиренса инулина, который считается наиболее точным методом, определения клиренса креатинина, долгое время применявше-

гося в клинической практике, а также по формулам, основанным на анализе сывороточного креатинина, цистатина С. Согласно современным рекомендациям, наиболее предпочтительным методом диагностики ХБП является расчетный метод определения СКФ с помощью формулы СКД-ЕРІ. Однако расчет СКФ по концентрации сывороточного креатинина не является идеальным маркером почечной функции. Так, известно, что повышение сывороточного креатинина наблюдается лишь после снижения СКФ более чем на 50%, а в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² может давать ложноотрицательные результаты и, таким образом, не распознавать раннее начало ренальной патологии [30]. Кроме того, согласно данным М. Я. Ратнер и соавторов [22], снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² наблюдается уже при значительных изменениях почечной паренхимы и снижении массы действующих нефронов по крайней мере вдвое.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что значимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий у больных АГ является микроальбуминурия [23, 24]. Ее наличие отражает состояние повышенной почечной эндотелиальной проницаемости и может быть маркером эндотелиальной дисфункции почечных сосудов. Для определения количества экскретируемого белка в моче используются как качественные, так и количественные методы исследования. Для скрининговых исследований применяют тест-полоски. С целью количественной оценки экскреции альбумина с мочой применяют радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы.

Известно, что количество экскретируемого с мочой альбумина непостоянно в течение суток. Это связано с интенсивностью физических нагрузок, составом принимаемой пищи и многими другими факторами. В связи с этим длительное время «золотым стандартом» диагностики протеинурии являлся анализ содержания альбумина в суточной моче, что было связано с необходимостью точного соблюдения методики сбора мочи. В настоящее время наиболее распространенным, информативным и доступным методом диагностики почечной дисфункции считается определение альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи, где креатинин является мерой оценки концентрации [25]. Активно изучаются и новые биомаркеры повреждения почек — интерлейкин-18, цистатин С, молекула повреждения почек-1, нетрин-1, тубулярные ферменты, кислотнoсвязанные жирные белки, пока еще недостаточно доступные в клинической практике.

Одним из визуализирующих методов исследования является ультразвуковая доплерография

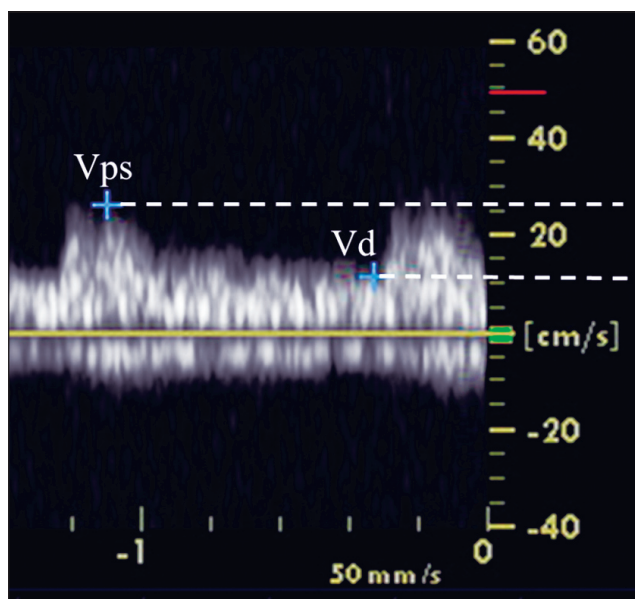
сосудов почек, отражающая состояние кровотока на разных уровнях сосудистого русла — от основного ствола почечной артерии до мельчайших междолевых, дуговых и междольковых артерий почки. Наиболее значимым и широко используемым показателем, роль которого в диагностике раннего повреждения почек при гипертонической болезни подтверждается многочисленными исследователями, является индекс резистентности (RI) почечных артерий [26, 27]. Повышение его свидетельствует о затруднении продвижения крови в дистальном отделе почечного русла, указывая на сужение просвета артериол и повышение тонуса сосудистой стенки [28].

RI определяется путем импульснoволнoвого доплеровского сканирования определенного сегмента почечной артерии. Для идентификации сегмента артерии используется цветное сканирование, позволяющее визуализировать ход сосудов. Известно, что величина сосудистого сопротивления уменьшается от магистральных к более периферическим паренхиматозным сосудам. Для оценки RI у больных ЭАГ большинство исследователей рекомендуют лоцировать кровотоки на уровне междолевых или дуговых артерий, повторяя измерения в верхнем, среднем и нижнем сегментах обеих почек [29]. Расчет RI производится путем измерения пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока. Для анализа обычно принимается среднее значение трех измерений в каждой почке.

Повышение RI наблюдается у пожилых пациентов, коррелирует с длительностью, уровнем и степенью АГ, атеросклерозом почечных артерий [30, 31]. Относительно величины RI имеются противоречивые сведения в литературе: одни исследователи указывают, что у больных ЭАГ не отмечается различий RI по сравнению с группой контроля [32], другие находят значимое повышение его у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью [33]. Однако большинство авторов считает верхним порогом нормального RI у взрослых 0,7 [34]. У детей до 4 лет и у пожилых пациентов RI может быть выше 0,7 [35–37].

Роль RI как субклинического маркера поражения почек доказана в работах J. Hashimoto и соавторов [38] и K. Miyoshi и соавторов [39], обосновавших взаимосвязь повышения этого показателя и увеличения экскреции альбумина в моче. В. Е. Гажинова и соавторы [40] указывают на прогностически неблагоприятное повышение RI более 0,65 в оценке прогрессирования ХБП у больных АГ. Вместе с тем нельзя отрицать возможности параллельного развития сосудистых изменений в почках и в дру-

Рисунок 1. Спектр кровотока в междолевой почечной артерии



Примечание: Vps — пиковая систолическая скорость кровотока; Vd — конечная диастолическая скорость кровотока.

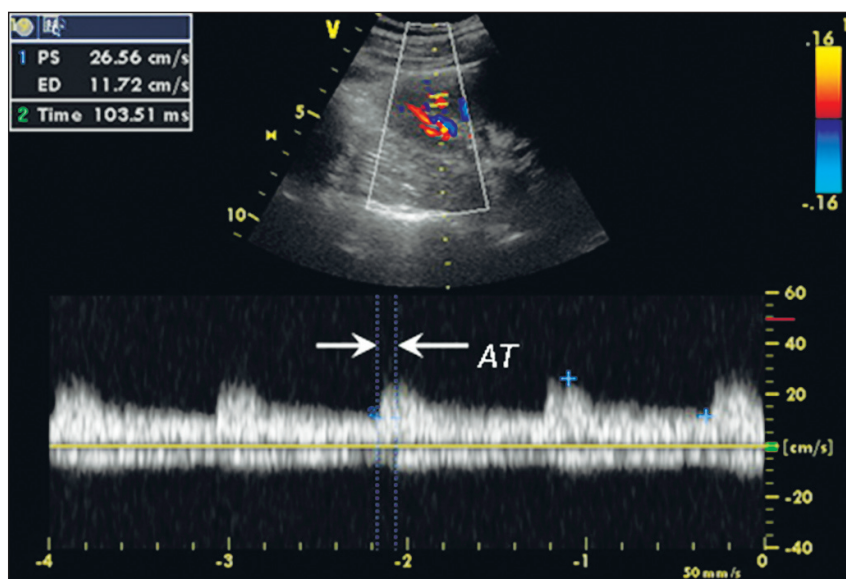
гих органах. Так, ренальный RI выше у больных с утолщением стенки сонных артерий, гипертрофией левого желудочка, альбуминурией по сравнению с пациентами без поражения органов-мишеней [41], при резистентной АГ по сравнению с хорошо контролируемой гипертензией [42]. В настоящее время обсуждается значимость изменения RI как суррогатной конечной точки повреждения почечной паренхимы или как суррогатной конечной точки диффузного сосудистого повреждения [43]. Тем не менее, согласно современным данным, не вызывает сомнения тот факт, что увеличение почечного

сосудистого сопротивления является независимым предиктором худшего сердечно-сосудистого и почечного прогноза [44].

В рутинной практике ультразвукового ангиосканирования незаслуженно редко измеряется и анализируется время ускорения кровотока в почечных артериях (рис. 2). Данный показатель, как и индексы периферического сопротивления, может косвенно отражать состояние просвета сосудов, расположенных дистальнее места установления контрольного объема — точки, в которой производится измерение. Известно также, что увеличение его наблюдается при наличии проксимального стеноза или шунтовых потоков крови [45]. Почки обладают уникальным компенсаторным механизмом, позволяющим регулировать интрагломерулярный кровоток в условиях усиленной артериальной доставки или при развитии спазма артериол коркового слоя. Эту роль берет на себя юкстагломерулярный путь почечного кровотока, включающий клубочки с гораздо более широкими эфферентными артериолами, чем кортикальные клубочки, а также анастомозирующие сосуды между приносящими и выносящими артериолами. В условиях увеличенного артериального притока вместе с наличием гломерулярной ишемии и склероза части нефронов часть крови отводится в венозное русло, минуя клубочки кортикальной зоны [46].

Исследовать почечный кровоток в условиях повышения артериального притока возможно, применяя пробу с переходом пациента из горизонтального в вертикальное положение. Работы, посвященные изучению почечного кровотока при таких условиях, малочисленны, и результаты их противоречивы

Рисунок 2. Дуплексное сканирование почечной артерии. Измерение времени ускорения кровотока (AT)



[47, 48]. В нашем исследовании [49] проводилось измерение параметров почечного кровотока в междолевых артериях почек у 100 больных АГ и 35 здоровых лиц. Обследование было выполнено на ультразвуковой системе Vivid-7 Dimension. Измерения осуществлялись натошак, после 15-минутного отдыха, в положении лежа (рис. 1). Далее после перехода пациента из положения лежа в положение стоя в течение первой минуты параметры кровотока измерялись повторно. При исходных измерениях из клиностаза у всех больных АГ было выявлено удлинение времени ускорения внутрипочечного кровотока по сравнению с контрольной группой. Проведение ортопробы выявило группу больных, у которых при переходе из горизонтального в вертикальное положение время ускорения кровотока удлинялось по сравнению с исходным. Такие пациенты имели более тяжелое течение АГ (длительность и степень) и признаки поражения почек, проявляющиеся снижением СКФ и альбуминурией. Уменьшение количества функционирующих нефронов коркового слоя вследствие локального нефросклероза, обусловленного ишемией и гиперфилтацией, приводит к перераспределению почечного кровотока и увеличению части крови, проходящей по юкстагломерулярному пути. Эти данные созвучны исследованиям А. Westheim и соавторов [48], обнаружившим значительно большее повышение сосудистого сопротивления в ортостазе у нормотензивных лиц по сравнению с пациентами с повышенным АД. В норме при переходе из горизонтального в вертикальное положение включаются механизмы ауторегуляции гемодинамики, выражающиеся изменением тонуса почечных артериол. При АГ присоединяется нарушение эндотелиальной функции, приводящее к разбалансировке механизмов вазоконстрикции и вазодилатации в почках и выражающееся в удлинении времени ускорения кровотока в дистальных отделах почечного сосудистого русла.

Заключение

Таким образом, ранняя диагностика поражения почек при гипертонической болезни чрезвычайно важна для предотвращения как почечной, так и сердечной недостаточности. Несмотря на наличие достаточно большого количества современных методов диагностики ХБП, поиск новых путей распознавания почечной дисфункции на начальном этапе должен продолжаться. Одним из этих путей является доплерографическое исследование внутрипочечного кровотока, которое должно назначаться всем больным ЭАГ. Повышение RI и удлинение времени ускорения кровотока в ортопробе,

особенно в сочетании со снижением СКФ и наличием микроальбуминурии, требует немедленного принятия решения об изменении терапевтической тактики с направлением ее на усиление контроля АД и поддержание почечной функции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:0.1093/eurheartj/ehy339
- Гринштейн Ю. Н., Шабалин В. В. Гипертензивная нефропатия: встречаемость и диагностические маркеры. Российские медицинские вести. 2011;4:30–32. [Grinshtejn YuN, Shabalin VV. Gipertenzivny nephropathy: occurrence and diagnostic markers. Rossijskie Meditsinskie Vesti = Russian Medical Messages. 2011;4:30–32. In Russian].
- Kos T, Pacher R, Wimmer A, Bojic A, Hülsmann M, Frey B et al. Relationship between kidney function, hemodynamic variables and circulation big endothelin levels in patients with severe refractory heart failure. Wien Klin Wschr. 1998;110(3):89–95.
- Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. J Am Soc Nephrol. 1999;10(11):2426–2439.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, De Zeeuw D et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67(6):2089–2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296–1305. doi:10.1056/NEJMoa041031
- Нанчикеева М. Л., Козловская Л. В., Фомин В. В., Рамеев В. В., Буланов М. Н. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрипочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009;5:84–94. [Nanchikeeva ML, Kozlovskaya LV, Fomin VV, Rameev VV, Bulanov MN. Endotelialny dysfunction and remodeling of intra kidney vessels as basis of formation of a hypertensive nephropathy. Ul'trazvukovaya i Funkcional'naya Diagnostika = Ultrasonic and Functional Diagnostics. 2009;5:84–94. In Russian].
- Sever PS, Poulter NR. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. Circulation. 2006;113(23):2754–2774. doi:10.1161/CIRCULATIONHA.105.588020
- Шулутко Б. И. Артериальная гипертензия. СПб.: Ренкор, 2000. 315 с. [Shulutko BI. Arterial Hypertension. SPb.: Renkor, 2000. 315 p. In Russian].
- Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension. Blood Pressure. 2009;18(1–2):55–61. doi:10.1080/08037050902864078
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension managements: a European Society of Hypertension

Task Force document. *Blood Press.* 2009;18(6):308–347. doi:10.3109/08037050903450468

12. Насруллаев М. Н., Вагапова Г. Р., Баязитова Л. И. Значение ультразвукового метода исследования в оценке почечного кровотока у больных с артериальной гипертензией. *Фундаментальные исследования.* 2011;9(1):104–106. [Nasrullaev MN, Vagapova GR, Bayazitova LI. Value of an ultrasonic method of a research in assessment of a kidney blood-groove at patients with arterial hypertension. *Fundamental'nye Issledovaniya = Basic Research.* 2011;9(1):104–106. In Russian].

13. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor of cardiovascular disease. The Framingham Study — 30 years of follow-up. *Hypertension.* 1989;12(5):13–18.

14. Tylicki LI, Rutkowski B. Hypertensive nephropathy: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pol Merkuri Lekarski.* 2003;14(80):168–173.

15. Ravera M, Noverasco G, Signori A, Re M, Filippi A, Cannavò R et al Left-ventricular hypertrophy and renal outcome in hypertensive patients in primary-care. *Am J Hypertens.* 2013;26(5):700–707. doi:10.1093/ajh/hps100

16. Искендеров Б. Г. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Пенза; 2014. 180 с. [Iskenderov BG. Cardiorenal syndrome in cardiological patients. Penza; 2014. 180 p. In Russian].

17. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS et al Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331–1340. doi:10.1038/ki.2010.550

18. Perera CA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis.* 1955;1(1):33–42.

19. Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Доценко А. Н., Де-ев А. Д., Иванов В. М., Капустина А. В. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005–2007), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2008. 224 с. [Balanova YuA, Vilkov VG, Docenko AN, Deev AD, Ivanov VM, Kapustina AV. Results of the second stage of the monitoring of an epidemiological situation on an arterial hypertension in the Russian Federation (2005–2007) which is carried out within the federal target program “Prevention and Treatment of an Arterial Hypertension in the Russian Federation”. *Information and Statistical Collection.* М., 2008. 224 p. In Russian].

20. Шилов Е. М. Нефрология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с. [Shilov EM. *Nephrology.* М.: GEOTAR-Media, 2007. 688 p. In Russian].

21. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473–2483. doi:10.1056/NEJMra054415

22. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томилина Н. А. Ренальные дисфункции. М.: Медицина, 1977. 296 с. [Ratner MYa, Serov VV, Tomilina NA. *Renalny dysfunctions.* М.: Medicina, 1977. 296 p. In Russian].

23. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2004;17(5):470–476. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.02.008

24. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventri-

cular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):595–600.

25. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):1–266.

26. Heine GH, Gerhart MK, Ulrich C, Köhler H, Girndt M. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(2):878–885. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00470.x

27. Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, Corriere MA, Crutchley TA, Fleming SH et al. Associations between renal duplex parameters and adverse cardiovascular events in the elderly: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):281–290. doi:10.1053/j.ajkd.2009.10.044

28. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николаенко С. А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Учебный курс. М.: РГМУ, 1998. С. 8–9. [Dzhanashiya PH, Nazarenko VA, Nikolaenko SA. *Pharmacotherapy of cardiovascular diseases.* Training course. М.: RGMU; 1998. P. 8–9. In Russian].

29. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens.* 2014;32(1):149–153. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b29c

30. Sauvain J, Bourscheid D, Pierrat V. Duplex Doppler ultrasonography of intrarenal arteries. Normal and Pathological Aspects. *Ann Radiol.* 1991;34(4):237–247.

31. Galesić K, Brkljacić B, Sabljarić Matovinović M, Morović-Vergles J, Cvitković-Kuzmić A, Božikov V. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology.* 2000;51(8):667–675.

32. Bauer JH, Reams GP, Wu Z. The aging hypertensive kidney: pathophysiology and therapeutic options. *Am J Med.* 1991;90(4 B):21–27.

33. De Leeuw PW, Birkenhager WH. Renal involvement in essential hypertension and treatment effects. *Neth J Med.* 1995;47(4):199–204.

34. Tublin ME, Bude RO, Platt JF. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand? *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(4):885–892. doi:10.2214/ajr.180.4.1800885

35. Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C. Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology.* 1992;184(2):469–473. doi:10.1148/radiology.184.2.1620850

36. Andriani G, Persico A, Tursini S, Ballone E, Cirotti D, Lelli Chiesa P. The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU Int.* 2001;87(6):562–564.

37. Terry J, Rysavy J, Frick M. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. *J Ultrasound Med.* 1992;11(12):647–651.

38. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839–846. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469

39. Miyoshi K, Okura T, Tanino A, Kukida M, Nagao T, Higaki J. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2017;31(1):66–69. doi:10.1038/jhh.2016.38

40. Гажонова В. Е., Зыкова А. С., Чистяков А. А., Рошупкина С. В., Романова М. Д., Краснова Т. Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Тер. арх.* 2015;87(6):29–33. [Gazhonova VE, Zyкова AS, Chistyakov AA, Roshchupkina SV, Romanova MD, Krasnova TN. Predictive value of the index of resistance of vessels of kidneys in assessment of progressing of a chronic disease of kidneys. *Terapevticheskij Arhiv = Ter Arkh.* 2015;87(6):29–33. In Russian].

41. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Takata H, Fujii T et al. Association of renal resistive index with target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25(12):1292–1298. doi:10.1038/ajh.2012.113

42. Prejbisz A, Warchol-Celińska E, Florczak E, Dobrowolski P, Klisiewicz A, Szwench-Pietrasz E et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. *Kardiologia Polska*. 2016;74(2):142–150. doi:10.5603/KP.a2015.0114

43. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:191–208. doi:10.1007/5584_2016_170

44. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):770–777. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196717

45. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Физиологические аспекты и ультразвуковая картина почечной гемодинамики в норме и при артериальной гипертензии: методические рекомендации. М., 2005. 40 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Physiology aspects and ultrasonic picture of kidney haemodynamics in normal conditions and in arterial hypertension: methodical recommendations. M., 2005. 40 p. In Russian].

46. Лопаткин Н. А., Морозов А. В., Житникова Л. Н. Стеноз почечной вены. М.: Медицина, 1984. 144 с. [Lopatkin NA, Morozov AV, Zhitnikova LN. Stenosis of a renal vein. M.: Meditsina, 1984. 144 p. In Russian].

47. Пыков М. И., Коровина Н. А., Коростелева Е. А., Творогова Т. М., Труфанова А. В. Ультразвуковое исследование почечного кровотока у детей с вегетативной дистонией. Ультразвуковая диагностика. 2001;1:45–48. [Pykov MI, Korovina NA, Korosteleva EA, Tvorogova TM, Trufanova AV. Ultrasonic examination renal blood flow in children with autonomic dystonia. *Ul'trazvukovaya Diagnostika = Ultrasonic Diagnostics*. 2001;1:45–48. In Russian].

48. Westheim A, Os I, Kjeldsen SE, Fonstelien E, Eide IK. Renal haemodynamic and sympathetic responses to head-up tilt in essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990;50(8):815–822.

49. Мельникова Л. В., Бартош Л. Ф. Изменения внутрипочечного кровотока при ортостатической пробе у больных артериальной гипертензией. Казанский медицинский журнал. 2011;92(3):347–350. [Mel'nikova LV, Bartosh LF. Changes of the intrarenal blood flow in orthostatic test in patients with arterial hypertension. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal = Kazan Medical Magazine*. 2014;20(6):553–558. In Russian].

Информация об авторах

Мельникова Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Осипова Елена Валентиновна — ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Author information

Lyudmila V. Melnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of the General Medical Practice and Outpatient Therapy, Academy of Advanced Medical Training of the Russian Federation;

Elena V. Osipova, MD, Assistant, Department of Ultrasonic Diagnostics, Academy of Advanced Medical Training of the Russian Federation.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.12-008.331

Ретроспективный анализ структуры факторов риска сердечно- сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией в Монголии

Б. Цэцэгдулам^{1,2}, Т. М. Максикова¹, А. Н. Калягин¹,
Г. М. Орлова¹, Г. М. Синькова¹, Н. М. Балабина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Иркутск, Россия

² Первая государственная центральная клиника,
Улан-Батор, Монголия

Контактная информация:
Калягин Алексей Николаевич,
ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ
Минздрава России,
ул. Красного Восстания, д. 1,
Иркутск, Россия, 664003.
E-mail: akalagin@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.06.18 и принята к печати 10.10.18.

Резюме

В научном обзоре анализируется структура факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных артериальной гипертензией в Монголии. В соответствии с глобальным отчетом ВОЗ по хроническим неинфекционным заболеваниям за 2014 год (анализ данных за 2010 год), Монголия относится к странам с высокой распространенностью артериальной гипертензии у мужчин и выше среднего у женщин. У взрослых лиц (18 лет и старше) распространенность артериальной гипертензии составила 28,7% (25,8% у мужчин и 22,9% у женщин), после стандартизации по возрасту — 31,8% (34,8% и 28,8% соответственно). В обзоре внимание уделено демографическим и социально-экономическим аспектам проблемы. Рассматриваются важнейшие модифицируемые (нерациональное питание, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, гипергликемия) и немодифицируемые факторы риска ССЗ. В процессе рассмотрения материала производится сравнительный анализ данных Монголии с данными Всемирной организации здравоохранения, Российской Федерации и других стран.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Монголия, факторы риска, курение, физическая активность, употребление алкоголя, дислипидемия, потребление поваренной соли, психосоциальные факторы, повышенная масса тела, потребление овощей и фруктов

Для цитирования: Цэцэгдулам Б., Максикова Т. М., Калягин А. Н., Орлова Г. М., Синькова Г. М., Балабина Н. М. Ретроспективный анализ структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией в Монголии. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):14–24. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-14-24

Retrospective analysis of the cardiovascular risk factors in hypertensive patients in Mongolia

B. Tsetsegdulam^{1,2}, T. M. Maksikova¹, A. N. Kalyagin¹,
G. M. Orlova¹, G. M. Sinkova¹, N. M. Balabina¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² First Central State Hospital, UlaAnbaatar, Mongolian

Corresponding author:

Alexey N. Kalyagin,
Irkutsk State Medical
University,
1 Krasnogo Vosstaniya street,
Irkutsk, 664003 Russia.
E-mail: akalagin@mail.ru

Received 10 June 2018;
accepted 10 October 2018.

Abstract

The review analyzes the structure of cardiovascular risk factors in patients with hypertension in Mongolia. According to the WHO data from 2014 the prevalence of hypertension in Mongolia is high among men and above medium level among women. In adults (≥ 18 years old), the prevalence of hypertension constituted 28,7% (25,8% among men and 22,9% among women), and when adjusted for age it achieved 31,8% (34,8% and 28,8%, respectively). The most important modifiable (non-nutritious food, low physical activity, smoking, alcohol abuse, obesity, hyperglycemia) and non-modifiable risk factors of cardiovascular diseases are considered. We perform a comparative analysis of the Mongolian data with the data of the World Health Organization, the Russian Federation and other countries.

Key words: hypertension, Mongolia, risk factors, smoking, physical activity, alcohol consumption, dyslipidemia, salt consumption, psychosocial factors, increased body weight, consumption of fruits and vegetables

For citation: Tsetsegdulam B, Maksikova TM, Kalyagin AN, Orlova GM, Sinkova GM, Balabina NM. Retrospective analysis of the cardiovascular risk factors in hypertensive patients in Mongolia. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):14–24. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-14-24

Монголия относится к странам Западного тихоокеанского региона, в который входят 37 стран. Эти страны существенно отличаются друг от друга географическими, климатическими, социально-экономическими, культурными, демографическими особенностями, что сказывается на распространенности артериальной гипертензии (АГ) и структуре ее факторов риска [1, 2].

Численность монгольского населения составляет около 10 миллионов человек, при этом в Монголии (данные на октябрь 2016 года) проживает чуть более 3 миллионов, в КНР — около 7 миллионов и в РФ (Бурятия, Калмыкия, Иркутская область и Забайкальский край) — несколько десятков тысяч граждан [3]. Монголия — это 5-я по размерам страна в Азии с резко континентальным клима-

том, площадью 1,56 млн км² и плотностью населения, равной 1,7 человека на 1 км². По данным национальной статистической комиссии Монголии, численность населения растет и в 2016 году приближалась к 3 037 000 человек, увеличившись за 3 года почти на 150 тысяч. В структуре населения лица в группе до 15 лет составляют 27%, от 15 до 60 лет — 67% и старше 60 лет — 6%, преобладает женское население (51,4%). Около 70% населения живет в городах, ежегодный средний доход на 1 человека (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2013) составляет 8810 долларов США, а на одно домохозяйство (Всемирный банк, 2009) — 330,62 доллара в месяц. Исходя из этих показателей, Монголия относится к странам с доходом населения ниже среднего, лица с очень низ-

ким доходом составляют 38,7% от всего населения. По данным ВОЗ, ожидаемая продолжительность жизни на 2013 год, несмотря на увеличение с 2001 года на 5 лет, остается низкой, составляя 67 лет. Более оптимистичный прогноз со значением показателя, равным 68,5 года, представило в 2012 году Министерство здравоохранения Монголии [1, 2, 4]. Реальная продолжительность жизни, согласно статистическим данным за 2013 год, составила 68 лет, что значительно меньше, чем аналогичные показатели в Южной Корее (78,8 года) и Японии (82,2 года). Важно отметить, что почти в 50% случаев смерть наступает в молодом и зрелом возрасте от 15 до 60 лет [5].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной высокой смертности населения во всем мире. Согласно статистике здравоохранения Монголии, частота смертности от ССЗ в 1950 году составляла всего 7,1%, к 1985 году данный показатель возрос более чем в 3 раза — до 23,4%, а еще через 10 лет — до 30,8%. Начиная с 2000 года, распространенность смертности от ССЗ варьирует от 35,3% до 38%. Считается, что вклад ССЗ в смертность постоянно увеличивается и с учетом макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) может составлять около 50%. АГ и инсульты являются причиной летального исхода от ССЗ в 52% случаев. Специфичным для Монголии является то, что, в отличие от Европы, смертность от инсульта в 6 раз выше, чем смертность от инфаркта миокарда [2, 6]. За счет проводимых здравоохранением мероприятий показатель смертности от ССЗ в последнее время снижается, но незначительно, с 236 в 2010 году до 226 случаев в 2011 году на 100 тысяч населения с лучшей динамикой у женщин (16 против 5). В абсолютных величинах в результате ССЗ ежегодно в Монголии умирает около 4000–4500 человек. При патологоанатомическом вскрытии АГ редко фигурирует в качестве причины смерти, когда исключены цереброваскулярные и коронарные заболевания. Однако методы статистического анализа указывают на АГ как на ведущий фактор летальности больных ССЗ [7]. По данным ВОЗ, на долю АГ приходится около 45% летальных исходов, вызванных болезнями сердца, 51% случаев инсульта и 13% всех летальных случаев в мире [8]. По расчетным данным, в Монголии в 2010 году АГ было обусловлено 36,6% госпитальной летальности и 10,3% — внегоспитальной, эти данные схожи с показателями РФ, где вклад АГ в преждевременную смертность населения составляет 35,5%, а в смертность от ССЗ — 40%. По уровню смертности от АГ, равным 40,9 на 100 тысяч, Монголия занимает 4-е место, в то время как более благопо-

лучные соседи по региону — Китай и Япония — 139-е (15,8 на 100 тысяч) и 191-е (1,6 на 100 тысяч) места соответственно [9, 5].

В мире в 2008 году примерно у 40% взрослых людей в возрасте 25 лет и старше была диагностирована АГ, а число лиц с этим заболеванием возросло с 600 миллионов в 1980 году до 1 миллиарда в 2008 году. В соответствии с глобальным отчетом ВОЗ по хроническим неинфекционным заболеваниям (ХНИЗ) за 2014 год (анализ данных за 2010 год), Монголия относится к странам с высокой распространенностью АГ у мужчин и выше среднего у женщин, занимая среди стран с доходом ниже среднего 7-е место из 48. У взрослых лиц (18 лет и старше) распространенность АГ составила 28,7% (25,8% у мужчин и 22,9% у женщин), после стандартизации по возрасту — 31,8% (34,8% и 28,8% соответственно). При сравнении с Россией и Китаем — соседними странами, где также проживают монголы и родственные им группы, в том числе буряты, после стандартизации по возрасту распространенность АГ в России была схожей с монгольскими показателями, составив 30,1% (34,6% среди мужчин и 26,2% среди женщин), в то время как в Китае АГ встречалась в 1,5 раза реже — в 20,1% случаев (21,8% среди мужчин, 18,3% среди женщин), несмотря на то, что этнически монголы ближе к китайцам [1, 2]. Имеют ценность научные работы по изучению эпидемиологии АГ в регионах РФ, граничащих с Монголией и имеющих с этой страной схожие климато-географические условия. Так, при обследовании репрезентативной выборки, сформированной из посетителей центров здоровья для взрослого населения Иркутской области (N = 4460, возраст ≥ 18 лет), АГ была выявлена у 30% респондентов (у 28,2% женщин и 34,2% мужчин) [10]. По самым последним данным, полученным в РФ по итогам исследования ЭССЕ-РФ (n = 18305, возраст 25–64 года), распространенность АГ составила 43,5% (45,4% у мужчин и 41,6% у женщин) (в 1990-е годы этот показатель был на уровне 39,9% у мужчин и 41,1% у женщин, с охватом 42,5 миллиона человек). Однако, учитывая возрастную ограниченность выборки в ЭССЕ-РФ, говорить о положительной динамике по АГ в РФ не приходится. О сохранении высокой распространенности АГ в РФ (около 40%) за последние 10–15 лет свидетельствуют и данные мониторинга эпидемиологической ситуации по АГ, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» [11–14].

Впервые серьезные результаты по распространенности АГ и ее факторов риска в Монголии были

получены в 2006 году, когда были проанализированы данные первого STEP-исследования по изучению распространенности факторов риска ХНИЗ. Само исследование проводилось с сентября по октябрь 2005 года по единой методологии ВОЗ с участием 3411 человек в возрасте 15–64 лет. Биохимические анализы крови были взяты у респондентов, вошедших в возрастную группу от 25 до 64 лет. Средние значения АД составили 124,7/76,8 мм рт. ст.: 128,2/76,9 мм рт. ст. у мужчин и 121/76,7 мм рт. ст. у женщин, с максимальными средними значениями систолического АД (САД), равными 144,8 мм рт. ст. у мужчин и 140,7 мм рт. ст. у женщин в возрастной группе 55–64 года. АГ была выявлена у 28,1 % участников исследования, чаще среди мужчин (30 %), чем среди женщин (26,1 %). Также распространенность АГ была выше среди городского населения (28,6 %) в сравнении с сельским (27,6 %). Сложно комментировать данные результаты, так как абсолютное число лиц с АГ в этом исследовании составило 1271 человек (37,3 %). Из всех лиц, рандомизированных в исследование, у 45 % диагноз АГ был выставлен впервые [15]. В 2009 году были проанализированы результаты второго STEP-исследования по изучению распространенности факторов риска ХНИЗ, проводимого с октября по ноябрь в аймаках и районах Монголии и в декабре в Улан-Баторе. Было рандомизировано 5638 человек в возрасте 15–64 лет. За 4 года средние значения АД несколько увеличились: во всей выборке на 0,9/2,1 мм рт. ст., у мужчин — на 1,6/2,7 мм рт. ст. и у женщин — на 0,4/1,4 мм рт. ст., составив 125,6/78,9; 129,8/79,6 и 121,4/78,1 мм рт. ст. соответственно. В динамике по сравнению с 2006 годом распространенность АГ в целом уменьшилась до 25,3 % (30,7 % среди мужчин и 20,4 % среди женщин), то есть на 0,8 %, преимущественно за счет женщин (–5,7 %), в то время как среди мужчин отмечался прирост случаев АГ на 1,4 % [15]. Представленные данные несколько разнятся с показателями, приведенными ниже по Монголии в региональных отчетах и докладах ВОЗ, что, прежде всего, связано с возрастным составом выборок. Так, в глобальных докладах ВОЗ за 2008 год (“Country Profiles”, 2014) и за 2010 год распространенность АГ в Монголии у лиц старше 25 лет была выявлена в 38,1 % (32,7 % среди мужчин, 27,5 % среди женщин) и 40,4 % случаев (44,6 % среди мужчин, 36,4 % среди женщин) соответственно, с выраженным приростом в динамике [16]. По Западному тихоокеанскому региону по данным за 2012–2013 годы с учетом всех возрастных групп распространенность АГ составила в целом 27,3 % (31,5 % и 23,2 % у лиц мужского и женского пола соответственно) [7]. Распространенность АГ

среди монгольского населения изучалась и в других крупных когортных исследованиях. Так, в 2009 году 2280 респондентов старше 40 лет с западных, восточных, центральных территорий Монголии и региона Хангай-Гоби приняли участие в исследовании. Средний уровень АД был 127,9/83,4 мм рт. ст., у мужчин — 127,1/82,9 мм рт. ст. и у женщин — 128,3/83,6 мм рт. ст. АГ была выявлена при измерении АД или в анамнезе у 1110 (48,7 %) человек, из них у 358 (42,1 %) мужчин и у 752 (52,6 %) женщин [17]. При анализе структуры АГ в рамках обследования репрезентативной выборки, состоящей из 671 человека с АГ, обратившихся в Первую государственную центральную клинику в г. Улан-Батор (340 пациентов) и Центральную клинику Убсунского аймака (331 пациент), было выявлено, что среди пациентов с АГ в Монголии преобладают лица с АГ 3-й степени (53 %). Эти данные существенно отличаются от аналогичных, полученных в рамках эпидемиологического исследования в Иркутской области РФ, где среди населения, частично похожего по характеристикам на население Монголии, частота АГ 1-й степени составила 46,6 %, 2-й — 31,2 %, 3-й — 22,2 %. Еще сильнее данные разнятся с показателями, представленными по результатам обследования больных АГ в центрах здоровья Иркутской области, где частота АГ 1-й степени составила более 50 %. Интересно, что у бурят с АГ, лечившихся в условиях кардиологических стационаров Иркутской областной клинической больницы и республиканской больницы г. Улан-Удэ, было похожее распределение, и АГ 1-й степени была выявлена у 12 %, АГ 2-й степени — у 23 %, АГ 3-й степени — у 65 % больных. Однако в организованных коллективах, в частности у работников железнодорожного транспорта Монголии, которые проходят ежегодную диспансеризацию, 1-я степень АГ выявлена у 300 (49,3 %) человек, 2-я — у 95 (15,6 %), 3-я — у 38 (6,3 %) [18–22]. Особую важность представляют также эпидемиологические исследования, проводимые во Внутренней Монголии, одной из провинций Китая, где численность монгольского населения в 2 раза больше, чем в Монголии. При обследовании репрезентативной выборки, состоящей из 2589 монголов в возрасте 20 лет и старше, высокое нормальное АД ($130 \leq \text{САД} < 140$ мм рт. ст. и $85 \leq \text{диастолическое АД (ДАД)} < 90$ мм рт. ст.) и АГ ($\text{САД} \geq 140$ мм рт. ст. и $\text{ДАД} \geq 90$ мм рт. ст.) были выявлены у 38,39 % и 37,39 % лиц соответственно [23]. Похожее исследование с включением 3251 человек в возрасте старше 20 лет, из которых 925 были монголами, показало чуть меньшую распространенность АГ, равную 31,46 % (31,3 % — показатель, скорректированный по возрасту) [24]. В большой

репрезентативной выборке ($n = 41356$, условия включения: возраст 35 лет и старше, отсутствие приема антигипертензивных препаратов в течение последних 2 недель) среди монголов АГ, изолированная систолическая АГ, изолированная диастолическая АГ и систоло-диастолическая гипертензия встречались в 35,6%, 11,6%, 6,4% и 17,6% случаев соответственно [25]. В еще одном популяционном исследовании, проводимом на территории Северо-Восточного Китая с включением 9236 монголов в возрасте 35 лет и старше, распространенность высокого нормального АД составила 43,6%, АГ — 42% [26]. Эпидемиология АГ изучалась и у представителей Внутренней Монголии старше 55 лет (объем выборки 9146 человек). АГ была выявлена у монголов в 52,96% случаев (53,93% — после стандартизации по возрасту) [27]. Представление о распространенности АГ в Монголии может дать изучение отдельных категорий населения. В 2012 году при углубленном обследовании репрезентативной выборки из 1277 работников железнодорожного транспорта Монголии в возрасте от 18 до 63 лет, включающей 737 (57,7%) мужчин и 540 (42,3%) женщин, частота АГ составила 47,6%: 49,3% — у мужчин и 45,4% у женщин соответственно, наиболее часто встречаясь среди машинистов локомотивов — в 63,5% случаев [28].

Пять поведенческих и четыре метаболических фактора риска являются основными причинами ХНИЗ и их осложнений. В крупном международном исследовании (52 страны-участницы) по изучению факторов риска, ассоциированных с инфарктом миокарда (INTERHEART), была изучена роль 9 потенциально модифицируемых факторов риска: повышение АД, курение, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, недостаточное потребление овощей и фруктов, низкая физическая активность, потребление алкоголя, повышенный уровень холестерина крови, психосоциальные факторы. Оказалось, что эти девять частично или полностью модифицируемых факторов риска обуславливают 90% случаев развития инфаркта миокарда у мужчин и 94% — у женщин. Общеизвестно, что распространенность факторов риска ХНИЗ у пациентов с АГ существенно выше, чем в популяции в целом [9].

Возраст и пол

Из немодифицируемых факторов риска АГ наиболее коррелирует с возрастом пациентов. В эпидемиологических СТЕР-исследованиях неинфекционных заболеваний и их факторов риска в 2006 и 2009 годах в Монголии были представлены следующие возрастные группы: 15–24 года, 25–34 года, 35–44 года, 45–54 года, 55–64 года. Как

в 2006 году, так и в 2009 году с возрастом распространенность АГ закономерно повышалась с минимальными значениями в группе 15–24 года, равными 7,4% у мужчин и 11,2% у женщин с максимальными значениями в группе 55–64 года, равными 54,3% и 66% соответственно [2, 23]. Использование многофакторного логистического регрессионного анализа при обработке результатов эпидемиологического исследования с включением 2589 монголов старше 20 лет из Внутренней Монголии показало, что отношение шансов (ОШ) выявления АГ в группах 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше по сравнению с лицами до 40 лет у мужчин составляет 5,79, 8,84, 30,05 и 32,28, а у женщин — 8,58, 14,40, 33,00, 63,67 соответственно [23]. Схожие данные приводятся и в других эпидемиологических исследованиях [18, 19, 23, 25, 29].

По половому признаку распространенность АГ, представленная в глобальных отчетах ВОЗ по ХНИЗ и в СТЕР-исследованиях, была выше среди мужчин как в 2006 году, так и в 2009 году [1, 2, 16]. Только в одной научной работе в выборке лиц старше 40 лет частота АГ у женщин была выше, чем у мужчин [30]. В крупных эпидемиологических СТЕР-исследованиях не было выявлено существенной разницы в распределении АГ в зависимости от географического положения аймака. Однако сравнительное исследование с участием 3264 человек в возрасте 20–69 лет (1708 мужчин и 1556 женщин) из 4 регионов Монголии: Дорнод (Восточный), Хэнтий (Хэнтийский), Говь-Алтай (Гоби-Алтайский), Архангай (Архангайский) показало, что распространенность АГ выше в горных районах [31].

Семейный анамнез

Семейный анамнез также играет важную роль в развитии АГ. Так, по результатам логистического регрессионного анализа с использованием модели пропорциональных шансов было показано, что как у мужчин (ОШ = 7,12), так и у женщин (ОШ = 5,65) АГ была связана с семейным анамнезом АГ [23, 26, 29]. Генетическая предрасположенность к АГ изучалась во многих исследованиях, доказано влияние отдельных генетических факторов, в том числе специфических для населения Монголии [17, 30]. Но практическая значимость данных исследований пока невысока. Большой интерес представляет научная работа, показавшая, что распространенность АГ среди этнических меньшинств Внутренней Монголии у лиц старше 18 лет для национальностей Oroqen, Ewenki и Daur составила 33,8%, 32,4% и 30,2% и была выше, чем в остальной популяции [31].

Экономическое положение и образование

По данным официальной статистики, в течение 3 лет в Монголии существенно увеличился средний ежегодный доход: в 2,7 раза на одно домохозяйство и в 2,9 раза на одного взрослого человека, поэтому с 2015 года Монголию относят к странам со средним доходом [3, 32]. Одно из исследований показало, что у мужчин с высоким уровнем дохода почти в 2 раза реже встречались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по сравнению с мужчинами, имеющими низкий уровень дохода, однако ГЛЖ в 1-й группе прямо коррелировала с АГ, массой тела и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в то время как во второй группе ГЛЖ, встречаясь в 43,9% случаев, была связана с несбалансированным питанием, высоким потреблением соли, курением [33]. Серьезных исследований по влиянию других психосоциальных факторов риска (тревожные расстройства, депрессии, стрессовые ситуации, нарушения сна, хроническая усталость) на развитие и течение АГ в Монголии не проводилось.

В течение 4 лет, прошедших между двумя эпидемиологическими STEP-исследованиями неинфекционных заболеваний и их факторов риска в Монголии, произошел ряд изменений в образовательном статусе населения: на 0,2 года с 10,2 года (9,8 — мужчины и 10,6 — женщины) до 10,4 года (9,9 — мужчины и 10,8 — женщины) увеличилось среднее число лет, потраченных на образование [1, 2]. Однако работ, характеризующих связь АГ с уровнем образования, очень мало, в одной из них в рамках исследования «случай-контроль» в группе лиц с АГ статистически чаще встречались лица с низким образовательным статусом [34].

Нерациональное питание

Нерациональное питание является одним из важнейших поведенческих факторов риска ХНИЗ, наиболее значимыми проявлениями которого считаются недостаточное потребление овощей и фруктов, избыточное потребление поваренной соли, животных жиров и простых углеводов. В большинстве стран среднее потребление соли на одного человека достигает 9–12 г/день, что более чем в 2 раза превышает рекомендации ВОЗ (менее 2000 мг натрия или 5 г соли в день). Зачастую человек не осознает, сколько соли он получает за день, поэтому избыточное потребление соли является причиной более 1,7 миллиона смертей от ССЗ. Данные метаанализа 36 исследований показали, что снижение потребления NaCl на 1 г приводит к снижению САД и ДАД на 3,4 и 1,5 мм рт. ст. соответственно. Монголия относится к стра-

нам с высоким потреблением поваренной соли — $\geq 4,25$ г/день на 1 человека [16]. Национальной особенностью в Монголии является то, что до 30% соли поступает с чаем. Еще в 1978 году при изучении эпидемиологии АГ в Монголии (2117 человек старше 20 лет, 1531 — западные регионы, 586 — восточные) было показано, что в западных аймаках, где сохранялась традиция пить соленый чай, Na/K-коэффициент у населения был 4,99 при норме менее 3,1, САД — $143,2 \pm 3,5$ мм рт. ст., ДАД — $87,8 \pm 1,1$ мм рт. ст., в то время как у лиц из восточных регионов Na/K-коэффициент составил 2,17, а САД и ДАД — $122,6 \pm 1,5$ и $74,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. соответственно. Также статистически значимое влияние злоупотребления солью на частоту АГ было показано во многих более современных эпидемиологических исследованиях [23, 25, 26].

Среднесуточное потребление фруктов и овощей в Монголии составляет только 1,8 порции при рекомендуемых ВОЗ пяти порциях в день, также, по данным ВОЗ, только 3,2% населения в Монголии потребляют достаточное количество овощей и фруктов, в то время как в России это число составляет 54,9%. Связано это, прежде всего, с традициями питания монгольского населения [35–37]. Было показано, что лица с АГ потребляли меньше молока, овощей и фруктов ($p < 0,05$), также в районе, где в качестве основного продукта питания люди стали употреблять гречневую крупу, распространенность АГ составила 18,22% в сравнении с районами, где вместо гречневой крупы в рацион ввели кукурузу (23,31%) [27]. При обследовании 342 человек с АГ на базе Первой государственной центральной клиники г. Улан-Батор низкое потребление овощей и фруктов было отмечено у 71,9% респондентов [13]. Приблизительно 80% всех блюд монгольской кухни готовится из продуктов животного происхождения, поэтому среднесуточное потребление жиров в Монголии очень высокое и составляет 92,1 г среди городского и 112,5 г среди сельского населения при рекомендуемых ВОЗ 76,2 г. Серьезных работ по сопоставлению частоты АГ и уровня потребления животных жиров в Монголии не проводилось [37].

Низкая физическая активность

Данные по распространенности недостаточной физической активности (НФА) значительно разнятся в зависимости от способов оценки. Так, в соответствии с глобальным отчетом по ХНИЗ за 2014 год НФА среди населения Монголии встречалась в 21,4% случаев [38]. По данным национального STEP исследования, у 40% населения физическая активность составляла менее 45–60 минут,

в то время как ВОЗ рекомендует не менее 30 минут не менее 5 раз в неделю. Также было показано, что в динамике с 2005 года на 14,4% (с 34,1% до 48,5%) увеличилось число лиц, не вовлеченных в ежедневную физическую активность [1, 2, 39]. Значительно чаще НФА встречается в России, составляя, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, 38,8% среди лиц 25–64 лет, однако по другим источникам распространенность гиподинамии в РФ существенно выше и превышает 50% [10, 36]. Гиподинамия является одним из значимых факторов развития АГ. Использование короткого международного опросника для определения физической активности “International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ” показало, что в Монголии НФА у лиц с АГ встречается в 72,5% случаев. Эти результаты схожи с данными российского исследования, в соответствии с которым 60% пациентов, обращающихся к кардиологу, имеют НФА [13]. В ряде крупных эпидемиологических исследований монгольского населения в Монголии и Внутренней Монголии было показано, что низкий уровень физической активности являлся статистически значимым, а в некоторых случаях и ведущим фактором риска развития АГ [18, 33]. Подтверждением обратной взаимосвязи между уровнем физической активности и АД является то, что в выборке лиц 32–56 лет на фоне гипокалорийной диеты и специально подобранных физических упражнений всего за 6 месяцев произошло статистически значимое снижение САД и ДАД [40].

Курение

Согласно отчету ВОЗ по ХНИЗ за 2014 год, Монголия относится к странам с высокой распространенностью курения, равной 27,6%, и занимает 3-е место среди стран с доходом ниже среднего по данному показателю. Несмотря на некоторую положительную тенденцию по данному фактору риска, в 2012 году курение встречалось среди 49,1% мужчин и 6,1% женщин. Эти данные согласуются с результатами эпидемиологических СТЕР-исследований [2, 15]. При обследовании 342 пациентов с АГ на базе Первой государственной центральной клиники г. Улан-Батор курение было выявлено в 28,4% случаев [13]. В рамках исследования «случай-контроль» среди монгольского населения Китая курение чаще встречалось у лиц с АГ ($p < 0,05$), в крупной выборке монгольского населения ($n = 9236$), проживающего на территории северо-восточного Китая, также была выявлена прямая корреляция распространенности АГ с курением [26, 33].

Алкоголь

Монголия относится к странам с уровнем потребления алкоголя на душу населения старше 15 лет выше среднего (9,9 литра в год) и занимает по этому показателю 3-е место среди стран с доходом ниже среднего после Молдовы (16,1 литра в год) и Украины (14 литров в год). В пограничных с Монголией государствах Китае и России потребление алкоголя составляет 8,8 и 14,8 литра в год соответственно [2]. По данным эпидемиологического исследования, посвященного изучению распространенности потребления алкоголя, только 27,9% монголов не употребляли алкоголь, в то время как распространенность злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости составила 13,6%, встречаясь в 3–5 раз чаще среди мужчин [39]. В Монголии при обследовании 1112 пациентов с АГ была выявлена прямая корреляция между уровнями АД и количеством потребляемого алкоголя [28]. Анализ структуры факторов риска в выборке из 2589 монголов в возрасте 20 лет и старше, проживающих на территории Китая, показал, что риск развития АГ у мужчин, злоупотребляющих алкоголем, выше в сравнении с мужчинами, не злоупотребляющими алкоголем (ОШ = 2,03) [25]. В других источниках также показано негативное влияние избыточных доз алкоголя на АД [22, 41].

Ожирение

Монголия относится к странам со средней распространенностью ожирения у мужчин и выше среднего — у женщин, занимая 20-е место из 48 среди стран с доходом ниже среднего. Как и во всем мире, несмотря на меры профилактики, в Монголии наблюдается рост данного фактора риска. Так, всего за 4 года среднее значение индекса массы тела (ИМТ) среди лиц старше 18 лет увеличилось с 25,4 до 26 кг/м², частота избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) — с 43,4% до 48,2%, а ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — с 12,9% до 15,7% [2]. Также в динамике с 2006 по 2009 годы произошел значимый прирост средних значений окружности талии на 2,6 см у мужчин (с 80,6 до 83,2 см) и на 3,4 см — у женщин (с 79,2 до 82,6 см), а распространенность центрального ожирения увеличилась на 8,9% и 13,1%, достигнув к 2009 году 20,2% у мужчин и 55,7% у женщин [2, 16]. По данным ряда исследований, у монголов с АГ средние значения ИМТ были выше, чем в популяции, составив 26,4% у мужчин и 27% у женщин. Также среди лиц с АГ чаще встречались абдоминальное ожирение (76,3%) и избыточная масса тела (74%) [12, 19]. Многофакторный логистический регрессионный анализ с использованием модели пропорциональных шансов

в репрезентативной выборке монгольского населения ($n = 2589$) из Внутренней Монголии показал, что АГ была значимо связана с избыточной массой тела ($ОШ = 4,69$) [23]. Также была выявлена корреляция САД ($r = 0,51$) и ДАД ($r = 0,43$) с уровнем висцерального жира, измеренного методом биоимпедансометрии [18].

Сахарный диабет

Монголия относится к странам с распространенностью СД среди мужчин выше среднего и средней — среди женщин, занимая 16–17-е место из 48 среди стран с доходом ниже среднего. За 4 года в динамике прирост числа пациентов с СД среди лиц 18 лет и старше составил 1,7% (с 7,8% до 9,5%) [2]. По данным STEP-исследований, повышенный уровень глюкозы натощак определялся еще чаще, составив 10,3% в 2006 году и 9,3% — в 2009 году [15]. У монголов с АГ и другими ССЗ среди нарушений углеводного обмена чаще встречался СД (18,5%) в сравнении с повышенным уровнем глюкозы натощак (3,7%) [29]. Также при изучении выборки, включающей 2694 монголов в возрасте 35–86 лет из Внутренней Монголии, было показано, что лица с нарушенным уровнем гликемии натощак имели значительно более высокие величины АД [42]. По данным другого исследования, среди монголов из 6 разных аймаков у $\frac{3}{4}$ пациентов с СД и $\frac{1}{2}$ всех пациентов с гипергликемией была выявлена АГ [43]. При обследовании 342 человек с АГ на базе Первой государственной центральной клиники г. Улан-Батор гипергликемия была подтверждена лабораторно в 51,5% случаев, со средними, более высокими значениями глюкозы плазмы натощак, чем в популяции [13, 19].

Дислипидемия

В динамике с 2006 по 2009 годы распространенность гиперхолестеринемии увеличилась с 23,9% до 26,2%, то есть на 2,2%. Распространенность гипертриглицеридемии по новым критериям (триглицериды (ТГ) $< 1,7$ ммоль/л) составила 22,4% [2]. При сравнении 2 сопоставимых выборок, включающих респондентов от 18 до 63 лет с АГ и без АГ, средний уровень холестерина составил $4,8 \pm 0,8$ и $4,6 \pm 0,7$ ммоль/л и ТГ — $1,8 \pm 0,6$ и $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно. Также статистически значимая разница была выявлена при сравнении частоты дислипидемий: у пациентов с АГ повышенные уровни холестерина, ЛПНП и ТГ встречались в 39,6%, 17,9% и 57,2% случаев, что на 10,4%, 5% и 12,2% выше в сравнении с группой без АГ [18]. Рандомизация 2534 человек — представителей монгольского населения старше 20 лет на 4 группы с последую-

щим анализом результатов показала, что риск АГ был максимальным в группе с сочетанием высоких значений С-реактивного белка (СРБ), ЛПНП и ТГ, в то время как наименьшим он был в выборке лиц с нормальными уровнями СРБ, ЛПНП и ТГ ($ОШ = 2,032$ [1,394–2,963]) [45]. В другой работе было отмечено, что средние абсолютные значения общего холестерина у мужчин и женщин с АГ составили 5,1 и 5 ммоль/л, превышая популяционные показатели в Монголии — 4,6 и 4,7 ммоль/л соответственно [19]. По итогам оценки биохимического профиля у пациентов с АГ на базе Первой государственной центральной клиники г. Улан-Батор было установлено, что гиперхолестеринемия встречалась в 59,6% случаев, в то время как среди населения Монголии в целом распространенность гиперхолестеринемии была почти в 2 раза ниже (26,2%) [15].

Особое значение в отношении прогноза АГ имеют количество и соотношение факторов риска у одного пациента. Так, среди 1277 работников железнодорожного транспорта в возрасте 18–63 лет метаболический синдром встречается по классификации JIS (2009) у 38,9% мужчин и у 36,1% женщин [19]. Похожие данные были получены в сравнительном исследовании (285 монголов и 326 японцев; средний возраст — 44,9 и 43,6 года соответственно), в котором метаболический синдром чаще встречался среди монгольского населения — в 39,6%, против 31,1% случаев. Интересно, что число факторов риска коррелировало с уровнем СРБ [42]. Среди сельского населения (1238 человек в возрасте 35 лет и старше) метаболический синдром, включающий АГ, был выявлен у 37,6% обследуемых лиц [44]. При анализе таких основных факторов риска, как курение, недостаточное потребление овощей и фруктов, НФА, избыточная масса тела и АГ в рамках STEP-исследований 2006 и 2009 годов, оказалось, что один фактор риска встречался крайне редко — в 3,4% и 2,5% случаев соответственно. Гораздо чаще определялось 3 и более фактора риска — в 23,8% (2006) и 27% (2009) случаях [2]. Сравнение репрезентативных выборок казахского ($n = 4421$), уйгурского ($n = 3218$), монгольского ($n = 892$) и ханьского ($n = 3884$) населения старше 30 лет из Синьцзян-Уйгурского автономного района Китая показало, что факторы риска ССЗ у монголов встречались чаще: только у 9,6% не было выявлено факторов риска ССЗ, частота двух и более факторов риска составила 66,9% [45]. Эти данные подтверждаются результатами другого исследования среди лиц старше 30 лет с АГ из Монголии ($n = 671$), в котором у 70% больных АГ определялось два и более факторов риска, среди них наиболее распространенными были гиперхолестеринемия

(63,2%), увеличенная окружность талии (59,2%) и ожирение (34,3%) [19]. При сравнении итогов СТЕР-исследований 2005 и 2009–2010 годов в Камбодже, Малайзии и Монголии в группах мужчин и женщин в возрасте 40–64 лет высокий риск ССЗ (вероятность развития сердечно-сосудистых событий за 10 лет $\geq 20\%$) преобладал в монгольской группе, составив 6% [47].

Заключение

Таким образом, в Монголии отмечается высокая распространенность АГ и модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Global Status Report on Noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
2. Global Status Report on Noncommunicable diseases 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
3. National Statistical Office of Mongolia. Mongolian statistical yearbook 2009. Ulaanbaatar, Mongolia. 2010;43–64.
4. Mongolia: WHO statistical profile. Country statistics and global health estimates by WHO and UN partners. Last updated: January 2015.
5. Enkh-Oyun T, Kotani K, Davaalkham D, Uehara R, Sadakane A, Aoyama Y, et al. Hypertension in Mongolia: an overview. Original reports: global health. Ethnicity & Disease. 2013;23(3): 363–368.
6. Chimeddamba O, Peeters A, Ayton D, Tumenjargal E, Sodov S, Joyce C. Implementation of clinical guidelines on diabetes and hypertension in urban Mongolia: a qualitative study of primary care providers' perspectives and experiences. Implement Sci. 2015;10:112. doi:10.1186/s13012-015-0307-0
7. Western Pacific Health Databank, 2012–2013. Mongolia. National Statistics Office, Mongolia.
8. Mendis S, Puska P, Norrving B. World atlas for the prevention and control of cardiovascular diseases. World Health Organization: Geneva, 2013.
9. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6, 2):3–64. [Cardiovascular prevention. National recommendations. Developed by the Committee of Experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6, 2): 3–64. In Russian].
10. Максикова Т.М., Калягин А.Н. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в центрах здоровья для взрослого населения Иркутской области. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015;62(4):32–36. [Maksikova TM, Kalyagin AN. Analysis of risk factors for cardiovascular disease in health centers for adults in the Irkutsk region. Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Pacific Medical Journal. 2015;62(4):32–36. In Russian].
11. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6):4–11. [Muromtseva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6):4–11. In Russian].
12. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. Артериальная гипертензия. 2008;2(2):5–10. [Shal'nova SA. Epidemiology of arterial hypertension in Russia: a portrait of a patient. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2008;2(2):5–10. In Russian].
13. Барсүрэн Ц., Максикова Т.М., Калягин А.Н. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц с артериальной гипертензией в г. Улан-Батор. Забайкальский медицинский вестник. 2016;11(1):9–14. [Barsuren Ts, Maksikova TM, Kalyagin AN. Cardiovascular risk factors in people with arterial hypertension in Ulan-Bator. Zabaykal'skiy Meditsinskiy Vestnik = Trans-Baikal Medical Bulletin. 2016;11(1):9–14. In Russian].
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4–12. [Chazova IE, Zhernakova SE, Oshepkova EV, Shal'nova SA, Iarovaia EB, Konradi AO. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. Kardiologiya. 2014;54(10):4–12. In Russian].
15. Mongolian STEPS Survey on the prevalence on NCD risk factors, 2006. URL: http://origin.who.int/ncds/surveillance/steps/December_2006_Mongolia_STEPS_Survey.pdf
16. Noncommunicable Diseases Country Profiles. 2014. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128038/9789241507509_eng.pdf;jsessionid=3E2883FD45E0D2CE64F4E92ACF1257A6?sequence=1
17. Enkh-Oyun T, Davaalkham D, Kotani K, Aoyama Y, Tsuboi S, Ae R, et al. A cohort study of chronic diseases for Mongolian people: Outline with baseline data of the Moncohort study. J Epidemiol Glob Health. 2016 Sep;6(3):187–96. doi:10.1016/j.jegh.2015.12.001
18. Протасов К.В., Мягмарсүрен Т. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенность, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013;121(6):122–126. [Protasov KV, Myagmarsuren T. Arterial hypertension in workers of railway transport in Mongolia: prevalence, clinical features, relationships with factors of cardiometabolic risk. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal. 2013;121(6):122–126. In Russian].
19. Барсүрэн Ц., Максикова Т.М., Калягин А.Н., Бабанская Е.Б. Особенности течения и ведения артериальной гипертензии у населения Монгольской Народной Республики. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015;138(7):113–117. [Barsuren C, Maksikova TM, Kalyagin AN, Babanskaya EB. Features of the course and management of arterial hypertension in the population of the Mongolian People's Republic. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal. 2015;138(7):113–117. In Russian].
20. Максикова Т.М. Выявление артериальной гипертензии как основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в центрах здоровья Иркутской области. Современные проблемы ревматологии. 2013;5(5):106–111 [Maksikova TM. Detection of arterial hypertension as the main risk factor of cardiovascular diseases in the health centers of the Irkutsk region. Sovremennyye Problemy Revmatologii = Modern Issues of Rheumatology. 2013;5(5):106–111. In Russian].

21. Синькова Г.М. Артериальная гипертензия в сельских и отдаленных районах Иркутской области. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011;105 (6):86–88. [Sinkova GM. Arterial hypertension in rural and remote areas of the Irkutsk region. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal. 2011;105(6):86–88. In Russian].
22. Еремина Е.Р., Кучер А.Н. Эпидемиологические исследования многофакторных заболеваний на территории республики Бурятия. Вестник Бурятского государственного университета. 2011;12:5–9. [Eremina EP, Kucher AN. Epidemiological studies of multifactorial diseases in the territory of the Republic of Buryatia. Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta = The Bulletin of the Buryatia State University. 2011;12:5–9. In Russian].
23. Li H, Xu T, Tong W, Liu Y, Zhao L, Zhang Y. Comparison of cardiovascular risk factors between prehypertension and hypertension in a Mongolian population, Inner Mongolia, China. *Circ J*. 2008;72(10):1666–1673.
24. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y et al. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors related to hypertension among urban adults in Inner Mongolia 2014: differences between Mongolian and Han populations. *BMC Public Health*. 2016;16:294. doi:10.1186/s12889-016-2965-5
25. Li J, Xu C, Sun Z, Zheng L, Li J, Zhang D et al. Prevalence and risk factors for isolated untreated systolic hypertension in rural Mongolian and Han populations. *Acta Cardiol*. 2008;63 (3):389–93.
26. Sun Z, Zheng L, Xu C, Li J, Zhang X, Liu S et al. Prevalence of prehypertension, hypertension and, associated risk factors in Mongolian and Han Chinese populations in Northeast China. *J Cardiol*. 2008;128(2):250–4.
27. Zhang CY, Niu GM, Zhao SG, Arong, Wang ZG, Jiang MF et al. Prevalence, detection, management, and control of hypertension in the population of Mongolian and Han nationalities with age ≥ 55 years in a pastoral area of Inner Mongolia Autonomous Region. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012;40(9): 786–790.
28. Mongolian STEPS Survey on the prevalence on NCD risk factors 2009. URL: http://www.who.int/entity/chp/steps/December_2006_Mongolia_STEPS_Survey.pdf
29. Zhao XS, Wang R, Bin LR, Wa SQ. Intervention for prehypertension and its cardiovascular risk factors in Inner Mongolia. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4867–82. doi:10.4238/2014. July.4.1
30. Olziikhutag A. Adaptation of aboriginal inhabitants and regional pathology in condition of Mongolian median altitude. Ulaanbaatar, 2000;56–192.
31. Xingsheng Z, Yanling L, Lusha E, Haiyan J, Haixia Y. Prevalence of hypertension among “three minority ethnic groups” residents in Inner Mongolia Autonomous Region. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2015;43(8):732–736.
32. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015. Country profile — Mongolia. World health organization.
33. Komatsu F, Hasegawa K, Watanabe S, Kawabata T, Yanagisawa Y, Kaneko Y et al. Comparison of electrocardiogram findings and lifestyles between urbanized people and ger-living people in Ulaanbaatar, Mongolia. *Atherosclerosis*. 2004;175(1):101–8.
34. Dalai N, Cui H, Yan M, Rile G, Li S, Su X. Risk factors for the development of essential hypertension in a Mongolian population of China: a case-control study. *Genet Mol Res*. 2014;13 (2):3283–3291. doi:10.4238/2014.April.29.6
35. Bolormaa N, Narantuya L, De Courten M, Enkhtuya P, Tsegmed S. Dietary and lifestyle risk factors for noncommunicable disease among the Mongolian population. *Asia Pac J Public Health*. 2008;20 (Suppl):23–30.
36. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у населения России: результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;17(5):42–52. [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shalnova SA. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population: the results of the epidemiological study of ESSE-RF. Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2014;17(5):42–52. In Russian].
37. Campaign Strategy for Healthy Diet and Physical Activity. Campaign Strategy for Healthy Diet and Physical Activity. BCC/Social Marketing Contractor for Mongolia’s Prevention and control of Major Non-Communicable Diseases and Injuries. Ulaanbaatar. 28/01/2011. MCA-Mongolia, Health Project under the contract number A/MCA/HEA/SMC/CS/064/2010. 21 p.
38. Demaio AR, Ogtontuya D, de Courten M, Bygbjerg IC, Enkhtuya P, Meyrowitsch DW et al. Hypertension and hypertension-related disease in mongolia; findings of a national knowledge, attitudes and practices study. *BMC Public Health*. 2013;13:194. doi:10.1186/1471-2458-13-194
39. Ministry of Health of Mongolia, Western Pacific Region of World Health Organization, Millennium Challenge Account — Mongolia, Public Health Institute of Mongolia. Mongolian STEPS Survey on the Prevalence of Noncommunicable Disease and Injury Risk Factors-2009. Ulaanbaatar, 2010;36–98.
40. Sonomtseren S, Sankhuu Y, Warfel JD, Johannsen DL, Peterson CM, Vandanmagsar B. Lifestyle modification intervention improves glycemic control in Mongolian adults who are overweight or obese with newly diagnosed type 2 diabetes. *Obes Sci Pract*. 2016;2(3):303–308.
41. Ying CQ, Fu SB, Xu Q, Tong WJ, Fang MW, Wu ZL et al. Multiple risk factor clustering and risk of hypertension in the Mongolian ethnic population of China. *Biomed Environ Sci*. 2007;20(5):381–385.
42. Wu J, Qiu LI, Yan WH, Cheng XQ, Wu W, Guo XZ et al. Serum γ -glutamyltransferase and uric acid levels are associated with impaired fasting glucose in adults from Inner Mongolia, China. *BMC Public Health*. 2013;13:294. doi:10.1186/1471-2458-13-294
43. Suvd J, Gerel B, Otgooloi H, Purevsuren D, Zolzaya H, Roglic G et al. Glucose intolerance and associated factors in Mongolia: results of a national survey. *Diabet Med*. 2002;19(6): 502–508.
44. Zhang S, Xu T, Peng Y, Peng H, Wang A, Wang G et al. Combined action of C-reactive protein and lipid profiles on risk of hypertension and prehypertension in Mongolian adults in Inner Mongolia, China. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(11):2016–2020.
45. Zhang X, Sun Z, Zhang X, Zheng L, Li J, Liu S et al. Prevalence of metabolic syndrome in Han and Mongolian rural population with hypertension. *J Int Med Res*. 2007;35(5):597–599.
46. Li N, Wang H, Yan Z, Yao X, Hong J, Zhou L. Ethnic disparities in the clustering of risk factors for cardiovascular disease among the Kazakh, Uygur, Mongolian and Han populations of Xinjiang: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:499. doi:10.1186/1471-2458-12-499

Информация об авторах

Цэцэгдулам Барсүрэн — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России, врач-кардиолог, Первая государственная центральная клиника, Улан-Батор;

Максикова Татьяна Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России;

Калягин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России;

Орлова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России;

Синькова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России;

Балабина Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО Иркутский ГМУ Минздрава России.

Author information

Barsuren Tsetsegdulam, MD, Postgraduate Student, Department of the Internal Medicine Propedeutics, Irkutsk State Medical University, Cardiologist, First Central State Hospital, Ulanbaatar, Mongolia;

Tatyana M. Maksikova, MD, PhD, Assistant, Department of the Internal Medicine Propedeutics, Irkutsk State Medical University;

Alexey N. Kalyagin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of the Internal Medicine Propedeutics, Irkutsk State Medical University;

Galina M. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of the Internal Diseases, Irkutsk State Medical University;

Galina M. Sinkova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of the Internal Medicine Propedeutics, Irkutsk State Medical University;

Natalya M. Balabina, MD, PhD, DSc, Head, Department of the Out-Patient Therapy and General Practice, Irkutsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24:616.12-008.331

Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Н. С. Гончарова, М. А. Симакова, О. М. Моисеева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Гончарова Наталья Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
20.12.18 и принята к печати 27.12.18.*

Резюме

Обнаружение организованных тромбов в мелких артериях легочной артерии при гистологическом исследовании легких у 57% пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) послужило обоснованием для широкого назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ЛАГ различной этиологии. В последние годы представление о целесообразности назначения терапии ОАК у пациентов с ЛАГ претерпевает существенные изменения с накоплением данных клинических ретроспективных и проспективных исследований с участием пациентов с ЛАГ различной этиологии, получавших и не получавших ОАК. В настоящем обзоре литературы обсуждаются возможные факторы риска тромбообразования и кровотечений у пациентов с ЛАГ, показания, эффективность и безопасность терапии пероральными ОАК.

Ключевые слова: легочная гипертензия, антикоагулянты, синдром Эйзенменгера, кровотечения

Для цитирования: Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33

Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension

N. S. Goncharova, M. A. Simakova, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia S. Goncharova,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru

Received 20 December 2018;
accepted 27 December 2018.

Abstract

Histology studies find organized thrombi in small pulmonary arteries in 57% patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). This evidence justified a rationale for the widespread use of oral anticoagulants (OAK) in patients with PAH of various etiologies. In recent years, the concept of OAK therapy in PAH patients has changed due to the novel data from clinical retrospective and prospective studies involving patients with PAH of various etiologies who have received anticoagulants. The present review discusses possible risk factors for thrombosis and bleeding in patients with PAH, indications, efficacy, and safety of OAK therapy in diverse PAH etiologies.

Key words: pulmonary hypertension, anticoagulation, Eisenmenger syndrome, scleroderma, bleeding

For citation: Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33

Введение

За последние 30 лет синтезированы несколько групп специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и внедрены в клиническую практику на основании данных об их положительном влиянии на выживаемость пациентов, гемодинамические, клинические показатели и качество жизни. Индивидуальная всесторонняя оценка статуса пациента, включая возрастно-половые особенности, этиологию ЛАГ, сопутствующую патологию и образ жизни больного, необходима для принятия верной стратегии лечения. Особенное внимание следует уделять выявлению обратимых состояний и сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать существенное влияние на клиническое состояние и прогноз пациентов с ЛАГ. В принятой в настоящее время страте-

гии ведения пациентов с ЛАГ можно выделить три основные составляющие: общие рекомендации, базовая и специфическая терапия [1]. Влияние базовой терапии ЛАГ на выживаемость пациентов с ЛАГ менее изучено в связи с отсутствием рандомизированных клинических контролируемых исследований. Тем не менее в повседневной практике врача хорошо известно симптоматическое влияние диуретиков на симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности, применения кислородотерапии у пациентов с ЛАГ и сопутствующей патологии легких или интеркуррентных заболеваний. В то же время представление о целесообразности назначения постоянной пероральной антикоагулянтной терапии (ОАК) у пациентов с ЛАГ претерпело существенные изменения с накоплением сведений, начиная от гистологического исследования легких

у пациентов с ЛАГ до клинических проспективных наблюдений за пациентами с ЛАГ, получавшими и не получавшими ОАК-терапию.

Предпосылки к назначению антикоагулянтов у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Значение хронического тромбообразования в легочных артериях в патогенезе ЛАГ широко обсуждается. Эндотелиальная дисфункция сопровождается уменьшением синтеза вазодилатирующих и увеличением продукции вазоконстрикторных и прокоагулянтных факторов, а ремоделирование мелких артерий и формирование плексиформных изменений предрасполагают к замедлению кровотока. Существует мнение, что образование микротромбов *in situ* является неотъемлемой частью ремоделирования сосудов легких у пациентов с ЛАГ, способствуя прогрессирующему сужению просвета артерий [2, 3]. Вне зависимости от того, являются ли тромботические изменения одной из причин или следствием ЛАГ, антикоагулянтная терапия начала применяться у пациентов с ЛАГ еще до внедрения в практику вазодилататоров малого круга кровообращения. Каково же рациональное объяснение для применения ОАК?

Исходно основанием для назначения антикоагулянтов послужили результаты самого крупного исследования С.А. Wagenvoort с соавторами (1970), которые изучили патоморфологическую картину легких 156 умерших пациентов с тяжелой ЛАГ. Авторы четко дифференцировали гистологическую картину хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и «первичной» легочной гипертензии, описывая в случае последней наличие тромбов в просвете мелких артериол, тогда как при ХТЭЛГ характерно наличие тромбов различной давности в более крупных артериях. При этом исследователи акцентировали внимание на том, что тромбоз не является основным механизмом ремоделирования сосудов при ЛАГ [3]. G. Pietra с соавторами (1989) обобщили результаты аутопсийных исследований 58 пациентов из наблюдательного регистра NIN PPH (National Heart, Lung and Blood Institute Primary Pulmonary Hypertension Registry) и обнаружили в 43 % случаев типичные для ЛАГ плексиформные изменения мелких артерий, причем у трети из этих пациентов в просвете сосудов обнаруживались тромбы [4]. В последующем С.А. Wagenvoort с соавторами (1993) подтвердили, что наличие тромботических изменений часто сочетается с плексиформной артериопатией, но в большей степени ассоциировано с длительностью течения ЛАГ и возрастом пациента [5].

В работах других авторов организованные тромбы в мелких артериях встречались в 33–57 % случаев у пациентов с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ), что поддерживает предположение о том, что, возможно, тромбоз *in situ* в стадии организации реализуется в фиброз интимы, приводящий в дальнейшем к облитерации просвета сосуда [4, 6, 7]. Можно было бы предположить, что с внедрением ЛАГ-специфической терапии изменится морфологическая картина. Однако E. Stacher с соавторами (2012) при гистологическом исследовании легких 62 пациентов с ЛАГ, реципиентов легких, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в 50 % случаев обнаружили тромбы разной степени организации. Среди пациентов с тромбами в мелких артериях легких 42 % получали варфарин, тогда как у пациентов без тромбов варфарин использовался в терапии чаще (68 %) [8].

У пациентов с ЛАГ вследствие эндотелиальной дисфункции и ремоделирования легочных артерий выявляются различные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза [9]. Нарушения баланса в синтезе факторов свертывания, естественных антикоагулянтов (система тромбомодулина/протеина С), процессах фибринолиза (снижение уровня активатора ингибитора плазминогена-1, тканевого ингибитора активатора плазминогена), генерации тромбина и функции тромбоцитов могут быть направлены как в сторону гиперкоагуляционного состояния, так и в направлении гипокоагуляции [10, 11]. У пациентов с ИЛАГ преимущественно наблюдается сдвиг в сторону гиперкоагуляции и дефицита фибринолиза. P. B. Eisenberg с соавторами (1990) выявили увеличение уровня фибринопептида типа А в крови у пациентов с тяжелой ЛАГ, что свидетельствует о повышенной генерации тромбина [12]. A. Ogawa с соавторами (2013) в эксперименте на гладкомышечных клетках пациентов с ИЛАГ продемонстрировали участие тромбина в пролиферации гладкомышечных клеток [13]. Теоретические представления о возможной пользе приема пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ были подкреплены положительными результатами ряда одноцентровых обсервационных исследований [7]. Так, в ретроспективной работе H. Frank с соавторами (1997) показано, что выживаемость пациентов с лекарственно-индуцированной ЛАГ и ИЛАГ, получавших варфарин, была лучше по сравнению с больными, которые не получали варфарин [14]. В первом проспективном исследовании S. Rich и соавторов (1992) у 64 пациентов с ИЛАГ пятилетняя выживаемость больных, принимавших варфарин, оказалась значимо выше [15]. Данные патоморфологических исследований и результаты проспек-

тивных наблюдений послужили основанием для назначения варфарина пациентам с ЛАГ в качестве компонента поддерживающей терапии в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с легочной гипертензией 2009 года [16].

Целесообразность широкого назначения ОАК пациентам с ЛАГ стала вызывать сомнения по причине отсутствия рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований с включением пациентов различных нозологий ЛАГ, получающих ЛАГ-специфическую терапию. Крупным ретроспективным исследованием по оценке влияния ОАК на выживаемость пациентов с ЛАГ стал сравнительный анализ подгрупп пациентов из американского регистра REVIAL (2006–2009), опубликованный I. R. Preston с соавторами в 2015 году. В работу были включены 144 пациента с ИЛАГ и 43 пациента с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, начавших прием варфарина после включения в регистр. Группы сравнения для каждой из двух нозологий содержали одинаковое количество пациентов, никогда не получавших терапию варфарином. Анализ выживаемости среди пациентов с ИЛАГ не показал преимущества приема варфарина ($p = 0,17$). У пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, принимавших варфарин, выживаемость была даже ниже, чем у больных без антикоагулянтной терапии ($p = 0,03$). Однако при внимательном рассмотрении клинической характеристики сравниваемых групп пациентов со склеродермией обращает на себя внимание большее количество больных с высоким функциональным классом ЛАГ в подгруппе с приемом варфарина, что, возможно, объясняет худшую выживаемость [17]. Подчеркивая противоречивость имеющихся данных, следует упомянуть результаты исследования G.-S. Ngian с соавторами (2012), в котором было показано, что прием варфарина в группе ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, наоборот, являлся независимым фактором благоприятного прогноза (отношение риска (ОР) 0,20, 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ): 0,05–0,78, $p = 0,02$) [18].

В 2014 году были опубликованы данные регистра COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), в котором принимал участие 41 референтный центр ЛАГ в семи европейских странах. Начиная с 2007 года в проспективное исследование были включены 1 283 пациента с впервые диагностированной ЛАГ (по данным катетеризации правых камер), 45% из которых получали современную ЛАГ-специфическую терапию. Средний период наблюдения составил 3 года с минимальными (< 3%

пациентов) потерями в наблюдении за больными. Наряду с различными показателями, оценивалось влияние терапии ОАК на выживаемость у пациентов с различной этиологией ЛАГ [19]. Оказалось, что 58% пациентов ($n = 738$) из всей группы ЛАГ получали ОАК. Из 800 пациентов с идиопатической ЛАГ терапия ОАК была у 66%, и только в 43% случаев в группе больных с ассоциированной ЛАГ. Преимущественно использовались антагонисты витамина К (93%), в 6% случаев гепарины и только у 1% больных — новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Трехлетняя летальность среди пациентов с идиопатической ЛАГ, получавших терапию ОАК, была ниже по сравнению с больными, не получавшими ОАК (14,2% против 21%, $p = 0,006$). Причем данное преимущество в выживаемости сохранялось даже с учетом более неблагоприятных гемодинамических показателей в группе идиопатической ЛАГ, получавших ОАК. Более того, многофакторный регрессионный анализ подтвердил пользу назначения ОАК в отношении влияния на выживаемость у пациентов с ИЛАГ (ОР 0,79; 95% ДИ, 0,66–0,94). У пациентов с ассоциированной ЛАГ летальность была даже несколько выше в группе, получавшей ОАК (21,9% против 15%), что, однако, не достигало статистически значимых различий ($p = 0,156$). Тем не менее в подгрупповом анализе, проведенном среди пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, прием ОАК был связан с риском ухудшения выживаемости (ОР 1,82; 95% ДИ, 0,94–3,54; $p = 0,08$). В 2018 году M. S. Khan с соавторами опубликовал метаанализ 12 исследований (8 ретроспективных и 4 проспективных), суммарно включавших 2 512 пациентов с ЛАГ I группы (1 342 пациента, получавшие ОАК-терапию, и 1 170 больных без ОАК). В целом терапия ОАК была ассоциирована со снижением летальности (HR 0,73 [0,57–0,93]; $p = 0,001$; I² = 64%), однако при оценке значимости дизайна исследований показано, что в проспективных исследованиях терапия ОАК не влияла на выживаемость [20]. Неоднозначность результатов исследований требует проведения проспективных рандомизированных клинических исследований с применением ОАК у пациентов с ИЛАГ без очевидных факторов риска тромбообразования для оценки влияния ОАК на выживаемость.

ОАК-терапия у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), в целом аналогична стратегии назначения лечения при ИЛАГ, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, которые представляют особую популяцию пациентов с ЛАГ со сложными изменениями в системе гемостаза, где компенсаторный эритроцитоз и высокая вязкость крови сочетаются

с тромбоцитопенией/тромбастенией и нарушением фибринолиза, синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, V, VII, IX, X). У пациентов с цианотическими ВПС количество тромбоцитов обычно находится на нижней границе нормы или снижено вследствие уменьшения продукции из-за неэффективного тромбопоэза. Кроме того, уменьшены продолжительность жизни тромбоцитов и их агрегационная способность, что имеет прямую связь с уровнем гемоглобина/гематокрита и обратную — с тяжестью гипоксемии [9, 21]. Повышение фибринолитической активности и истощение фактора фон Виллебранда у пациентов с цианозом способствует наклонности к кровотечениям. Кроме того, нельзя недооценивать в отношении геморрагических рисков значение повышенной васкуляризации тканей, которая наблюдается у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Так, по данным ретроспективного анализа данных 188 пациентов с цианотическими ВПС, за 31 год было зарегистрировано у 20,2 % пациентов кровохарканье, причем только у 13,2 % оно было на фоне тромбоэмболии ветвей легочной артерии [22].

Учитывая, казалось бы, очевидный риск тромбозов, связанный с вязкостью крови и высоким гематокритом, складывается впечатление о необходимости назначения дезагрегантов или ОАК. Тем более что частота тромбозов легочной артерии в данной популяции больных достигает 40 % [23]. Тромбозы легочной артерии носят характер *in situ*, располагаются в проксимальных отделах аневризматически расширенной, с участками кальциноза легочной артерии или ее ветвей и чаще регистрируются у пациентов с длительным анамнезом легочной гипертензии, выраженной дилатацией ствола легочной артерии, снижением скорости кровотока в легочной артерии и сократительной способности миокарда правого желудочка. В то же время взаимосвязей с уровнем гематокрита, эритроцитоза, вязкости крови, агрегационными свойствами тромбоцитов, содержанием фактора фон Виллебранда найдено не было [24]. В исследовании С. К. Silversides с соавторами (2003) тяжесть десатурации и женский пол были ассоциированы с наличием тромбов в проксимальных отделах легочной артерии [25]. Несмотря на отсутствие четкой связи между тромбозом легочной артерии и выживаемостью, все же данные С. С. Broberg с соавторами (2007) демонстрируют четкую связь между наличием тромба в легочной артерии и снижением сократительной способности правого желудочка, которое является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ЛАГ. Остается неясным, является ли аневризматическое расширение легочной артерии

и снижение сократительной способности правого желудочка показанием для терапии ОАК с целью предупреждения тромбоза легочной артерии. Ответ на этот вопрос представляет большие трудности, поскольку в 43 % случаев у пациентов с синдромом Эйзенменгера при отсутствии тромбоза легочной артерии регистрируются легочные кровотечения, которые среди всех причин летальности составляют 8 % [24].

Другой серьезной проблемой в ведении пациентов с синдромом Эйзенменгера являются цереброваскулярные события, которые носят мультифакториальный характер и встречаются в 14 % случаев. Неожидаанными стали результаты ретроспективного анализа N. Ammash с соавторами (1996) данных 162 пациентов с цианотическими ВПС за период 1988–1995 годов, который показал, что выраженность вторичного эритроцитоза не являлась фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических событий, тогда как микроцитоз (средний объем эритроцитов < 82 фл; $p = 0,004$), обусловленный железодефицитным состоянием на фоне повторных флеботомий в анамнезе ($p = 0,016$), являлся наиболее сильным независимым предиктором развития цереброваскулярных событий [26]. Кроме того, такие традиционные факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения, как артериальная гипертензия ($p = 0,04$) и фибрилляция предсердий ($p = 0,01$), также были ассоциированы с развитием цереброваскулярных эпизодов у пациентов с цианотическими ВПС, тогда как возраст, курение, сократительная способность миокарда желудочков и терапия аспирином или варфарином не влияли на частоту цереброваскулярных событий [26].

Таким образом, убедительных данных о пользе и влиянии на выживаемость рутинного назначения дезагрегантов и пероральных антикоагулянтов у пациентов с синдромом Эйзенменгера при отсутствии строгих показаний (персистирующая фибрилляция/трепетания предсердий, документированный тромбоз) нет. В ретроспективном исследовании J. Sandoval с соавторами (2012), включавшем анализ данных за период $7 \pm 5,4$ года у 48 пациентов с синдромом Эйзенменгера, получавших варфарин, и 44 больных без терапии ОАК не было выявлено влияния терапии ОАК на выживаемость у данной категории пациентов, тогда как кровотечения чаще регистрировались на фоне терапии ОАК и в двух случаях были фатальными [27]. Решение о назначении пероральных ОАК целесообразно ограничить наличием документированных тромбозов, фибрилляции/трепетания предсердий при отсутствии в анамнезе значимых легочных кровотечений.

Оценка рисков кровотечения у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Оценка риска кровотечений особенно важна у пациентов с ЛАГ, поскольку кровотечения достаточно часто встречаются и нередко приводят к драматическим последствиям. По данным одноцентрового ретроспективного исследования, частота развития больших кровотечений составляла 2,4 случая на 100 пациентов-лет для больных ХТЭЛГ и, что самое интересное, 5,4 случая на 100 пациентов-лет для больных ИЛАГ, которые закономерно реже получали ОАК по сравнению с больными ХТЭЛГ [28]. Следует иметь в виду, что пациенты с ЛАГ крайне чувствительны к изменению объема циркулирующей крови и уровня гемоглобина, поэтому даже незначительное кровотечение может привести к декомпенсации ЛАГ. Хроническая кровопотеря приводит к снижению кардиопульмонального резерва, тканевой гипоксии, лактоацидозу, потенцируя повышение легочного сосудистого сопротивления. Риск кровотечений у пациентов с ЛАГ, в первую очередь, зависит от этиологии заболевания [28]. В частности, у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани риск желудочно-кишечных (ЖКТ) кровотечений существенно повышен в связи с наличием телеангиоэктазий в кишечнике. Частота развития больших кровотечений у пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, даже превышала частоту развития больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих постоянную ОАК-терапию: 19 на 100 против 2,0 на 100 пациентов-лет соответственно [28]. У пациентов с ВПС и портопульмональной легочной гипертензией зачастую регистрируется гипокоагуляция, как за счет нарушения синтеза/деградации факторов свертывания, так и вследствие тромбоцитопении и тромбастении. А у больных с циррозом печени источником кровотечения могут быть расширенные вены пищевода, геморроидальные узлы. Перед назначением ОАК необходимо оценить возраст пациента, наличие вредных привычек (потребление алкоголя), интеллектуально-мнестические способности, приверженность к терапии и возможность адекватного лабораторного контроля уровня гипокоагуляции; сопутствующую патологию: наличие анемии, язвенного поражения ЖКТ, хронических заболеваний почек и печени, ВИЧ-инфекции. Большое значение имеют межлекарственные взаимодействия. Совместное назначение бозентана и варфарина, имеющих общий путь метаболизма через систему цитохрома P450, усиливает метаболизм варфарина, что может потребовать коррекции дозы последнего. Тем не менее у мацитентана и амбризентана

не обнаружено взаимного влияния с варфарином. Следует помнить о дезагрегантном эффекте простаноидов и силденафила. Однако клиническое значение сочетания вышеперечисленных препаратов и варфарина остается неясным. Совместное назначение варфарина и риоцигуата распространено у пациентов с ХТЭЛГ. При целенаправленном изучении межлекарственного взаимодействия риоцигуата и варфарина также не выявлено фармакодинамических влияний этих препаратов [29]. Ранее отмечено, что однократный прием варфарина приводил к клинически незначимому снижению (на 16%) максимальной концентрации риоцигуата в плазме [30].

До настоящего времени не создано шкалы стратификации риска тромбозов у больных ЛАГ подобно шкале CHA2DS2-VASc score для пациентов с фибрилляцией предсердий. Поэтому решение о назначении ОАК зачастую принимается на основании собственных представлений врача о возможных факторах риска тромбозов у пациентов с ЛАГ. При опросе специалистов, ведущих пациентов с ЛАГ, среди релевантных факторов, влияющих на назначение ОАК, оцениваемых по шкале от 0 до 10, наиболее значимым фактором был функциональный класс ЛАГ (5,4 балла), возраст (5,4 балла), давление в легочной артерии (5,2 балла), поражение периферических артерий (3,6 балла), длительность заболевания (2,8 балла) и пол (1,7 балла). Другие факторы риска, такие как заболевания ЖКТ, наличие ЖКТ-кровотечений в анамнезе, симптомы правожелудочковой недостаточности, тромбозы, синкопальные состояния, приверженность терапии и возможность контроля, наличие фибрилляции-трепетания предсердий, гиперкоагуляционных состояний, тромбоцитопении и малоподвижный образ жизни также оценивались врачами [11]. Однако в метаанализе, проведенном T. Roldan с соавторами (2017) и посвященном применению ОАК у пациентов с ЛАГ, показано, что в среднем около 60% пациентов с ЛАГ получают ОАК, причем практически в 59% случаев показанием к назначению были исключительно тяжесть ЛАГ, в 23% случаев — наличие фибрилляции предсердий, в 22% — наличие венозных тромбозов в анамнезе и в 13% случаев — наличие постоянного внутривенного катетера для терапии простаноидами. Назначение ОАК пациентам с перенесенными артериальными/венозными тромбозами, наличием фибрилляции-трепетания предсердий, постоянного внутривенного катетера и застойной правожелудочковой сердечной недостаточности с потребностью в парентеральной диуретической терапии, на наш взгляд, является обоснованным

Таблица

**РЕКОМЕНДАЦИИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ [1, 31]**

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
ИЛАГ, НЛАГ, лЛАГ: назначение ОАК может обсуждаться	IIb	C
При ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, назначение ОАК в индивидуальном порядке и при наличии склонности к тромбофилии	IIb	C
При синдроме Эйзенменгера следует рассматривать терапию ОАК при наличии артериальных/венозных тромбозов, персистирующей ФП, ТП, симптомов застойной сердечной недостаточности при отсутствии кровохарканья	IIb	C
При ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, портопульмональной ЛАГ ОАК не рекомендуется	III	C

Примечание: ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; лЛАГ — ассоциированная с приемом лекарств; ЛАГ — ассоциированная с приемом лекарств; ОАК — оральные антикоагулянты; СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

и взвешенным подходом. В то же время сама по себе тяжесть ЛАГ, вероятно, не может быть самостоятельным фактором, определяющим показания к терапии ОАК.

Заключение

В основу рекомендаций ESC/ERS 2015 года по назначению ОАК у пациентов с ЛАГ, наряду с более ранними исследованиями, легли данные регистра COMPERA, которые остаются актуальными и в настоящее время (табл.) [1, 31]. Так, у пациентов с идиопатической, наследственной и лекарственной ЛАГ назначение ОАК может рассматриваться при наличии артериальных или венозных тромбозов в анамнезе, постоянной формы фибрилляции или трепетания предсердий, клинических проявлений тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности, терапии внутривенными диуретиками или наличии постоянного венозного катетера. При решении вопроса о назначении ОАК у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, следует опираться на вышеперечисленные состояния с индивидуальным учетом наличия тромбофилических состояний, которые зачастую наблюдаются у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (антифосфолипидный синдром и другое), и риска кровотечений, прежде всего, ассоциированных с наличием поражения ЖКТ, терапией нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами. Эффективность и безопасность совместного назначения пероральных ОАК у па-

циентов с ВИЧ-инфекцией, получающих высокоэффективную антиретровирусную терапию, мало изучена, поскольку в большинстве случаев в проведенных исследованиях число пациентов с ВИЧ было небольшим. ОАК не рекомендуется у больных с портопульмональной легочной гипертензией, учитывая исходно высокие риски больших кровотечений из расширенных вен пищевода, ЖКТ, тромбоцитопении и дефицита синтеза факторов свертывания. Назначение ОАК у данной категории пациентов показано при наличии жизненных показаний в сочетании с терапией низкомолекулярными гепаринами/нефракционированным гепарином до достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО).

В целом уровень рекомендуемого целевого МНО у пациентов с ЛАГ широко варьирует. В Европейских рекомендациях 2015 года указан целевой уровень МНО 2,0–3,0, тогда как Американский колледж торакальных врачей рекомендует придерживаться значений в пределах 1,5–2,5 [1, 31]. В одноцентровом исследовании продемонстрировано эффективное подавление генерации тромбина в плазме крови пациента с ЛАГ на фоне поддержания невысокого уровня гипокоагуляции (МНО 1,5–2,5). Тем не менее наиболее распространенный рекомендуемый уровень гипокоагуляции соответствует значениям МНО 2,0–3,0 [11, 19]. Для пациентов с синдромом Эйзенменгера должны уровни антикоагуляции не определены, поэтому рекомендуется придерживаться значений МНО, принятых в практике у пациентов с ЛАГ, и рассчитывать значение МНО с учетом уровня гематокрита. Данных

об эффективности и безопасности применения НОАК у пациентов с ЛАГ и их взаимодействии с ЛАГ-специфической терапией недостаточно, что не позволяет выработать единую стратегию их назначения. Однако при невозможности адекватной и безопасной терапии варфарином возможно переключение на терапию НОАК [32].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
2. Wagenvoort CA. Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation*. 1970;42(6):1184.
3. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989;80(5):1198–1206.
4. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580–587.
5. Björnsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(1):16–25.
6. Lannan KL, Richard P, Phipps RP, James R. White thrombosis, platelets, microparticles, and PAH: more than clot. *Drug Discov Today*. 2014;19(8):1230–1235.
7. Roldan T, Rios JJ, Villamanan E, Waxman AB. Complications associated with the use of oral anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension from two referral centers. *Pulm Circ*. 2017;7(3):692–701.
8. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinogen levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;82(3):841–847.
9. Ogawa A, Firth AL, Ariyasu S, Yamadori I, Matsubara H, Song S et al. Thrombin-mediated activation of Akt signaling contributes to pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Physiol Rep*. 2013;1(7):e00190. doi:10.1002/phy2.190
10. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112(3):714–721.
11. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76–81.
12. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537.
13. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin VV et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):261–272.
14. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403–2411.
15. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5): R213.
16. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57–65.
17. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, Niwa K, Trindade PT, Eicken A et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6(4):363–372.
18. D'Alto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Peterson S, Rizzoli G et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1845–1855.
19. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(8):1039–1050.
20. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):634–642.
21. Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1982–1987.
22. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):768–72.
23. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulido T, Gutiérrez G, Bautista E et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):268–276. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00633.x
24. Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERA registry. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(2):48–52.
25. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.
26. Frey R, Mück W, Kirschbaum N, Krätzschmar J, Weimann G, Wensing G. Riociguat (BAY63–2521) and warfarin: a pharmacodynamics and pharmacokinetic interaction study. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(7):1051–1060.
27. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson K et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:30–36.

Информация об авторах

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, the Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Center;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, the Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Center;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, the Noncoronary Disease Department, Director, Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Center.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:616.379-008.64: 616.61

Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек

А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, С. Е. Пекарский,
Т. М. Рипп, И. В. Зюбанова, Е. С. Ситкова,
В. А. Личикаки, М. А. Манукян, Т. Е. Суслова,
А. М. Гусакова, Т. Р. Рябова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

Контактная информация:

Фальковская Алла Юрьевна,
ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,
НИИ кардиологии,
ул. Киевская, д. 111 А, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: +7(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию
07.11.18 и принята к печати 27.02.19.

Резюме

Цель исследования — оценить особенности содержания сывороточных металлопротеиназ (ММП) и их ингибитора во взаимосвязи с показателями почечной гемодинамики и функцией почек у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 18 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, средний возраст $58,6 \pm 7,5$ года (от 43 до 72 лет; 6 мужчин). Группу сравнения составили 16 пациентов РАГ без СД. Пациентам проводили измерение офисного, 24-часового артериального давления, доплерографию почечных артерий (ПА), оценку уровня гликированного гемоглобина HbA1c, базальной гликемии, суточной альбуминурии, креатинина сыворотки крови, расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (по формуле СКД-EPI), плазменных концентраций ММП-9, ММП-2, тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1), вычисление соотношения ТИМП-1/ММП. **Результаты.** Больные РАГ в сочетании с СД и РАГ без СД не имели значимых отличий по средним значениям плазменных уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1. Частота повышения уровня ММП-9 была сопоставимой в обеих группах (61 % в группе РАГ + СД и 75 % в группе РАГ без СД, $p > 0,05$). В основной группе возрастание концентрации ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 коррелировало со снижением резистивных индексов в почечных артериях (для ММП-9 на уровне ствола справа — $R = -0,60$, $p = 0,009$, слева — $R = -0,60$, $p = 0,008$; в сегментарных артериях — справа $R = -0,49$, $p = 0,038$ и слева $R = -0,59$, $p = 0,012$; для ТИМП-1/ММП-9 на уровне сегментарных артерий — $R = 0,51$, $p = 0,028$ слева и $R = 0,46$, $p = 0,04$ справа). Повышение концентрации ММП-9 было взаимосвязано с увеличением рСКФ ($R = 0,55$, $p = 0,023$). У пациентов с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем у лиц с незначительной альбуминурией ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ нг/мл соответственно, $p = 0,03$). Соотношение ТИМП-1/ММП-2 напрямую зависело от уровня базальной гликемии ($R = 0,59$, $p = 0,018$). **Выводы.** Уровень сывороточных ММП 2-го и 9-го типов, а также ТИМП-1 у больных РАГ в сочетании с СД не имеет значимых отличий

от таковых у больных РАГ без СД, что частично может отражать независимость баланса процессов образования и деградации внеклеточного матрикса от нарушений углеводного обмена при РАГ. Повышение уровня ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, может иметь адаптивный характер, поскольку сопровождается улучшением внутривисочечного кровотока и фильтрационной функции почек. При этом рост базальной гипергликемии ассоциирован с подавлением протеолитической активности ММП-2, что связано с прогрессированием альбуминурии.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, внутривисочечный кровоток, матриксные металлопротеиназы, тканевый ингибитор металлопротеиназ

Для цитирования: Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Зюбанова И. В., Ситкова Е. С., Личикаки В. А., Суслова Т. Е., Гусакова А. М., Рябова Т. Р., Манукян М. А. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):34–45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45

Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function

A. Yu. Falkovskaya, V. F. Mordovin, S. E. Pekarskiy, T. M. Ripp, I. V. Zyubanova, E. S. Sitkova, V. A. Lichikaki, T. E. Suslova, A. M. Gusakova, T. R. Ryabova, M. A. Manukyan
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Alla Yu. Falkovskaya,
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, 111A Kievskaya street, Tomsk, 634012 Russia.
Phone: +7(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Received 7 November 2018;
accepted 27 February 2019.

Abstract

Objective. To evaluate the plasma levels of metalloproteinases (MMP) and their inhibitor in patients with resistant hypertension (RHTN) and type 2 diabetes mellitus (DM2) and their relationship with renal blood flow and kidney function. **Design and methods.** The study included 18 patients with RHTN and DM2 and 16 individuals with RHTN without DM, who underwent office and 24-h ambulatory blood pressure measurements, renal Doppler ultrasound, and laboratory tests (daily albuminuria, estimated glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI formula, HbA1c and basal glycaemia levels, MMP-9, MMP-2, tissue inhibitor of MMP type 1 (TIMP1), MMP/TIMP-1 ratios). **Results.** Patients with RHTN and DM2 and subjects with RHTN without DM were comparable by mean levels of metalloproteinases, TIMP-1, and their ratios. The frequency of increased MMP-9 level was similar in both groups (61 % for RHTN + DM2 group and 75 % for RHTN without DM, $p > 0,05$). In patients with RHTN and DM2 the increase in MMP-9 and a decrease in TIMP-1/MMP-9 ratio were associated with a reduction in renal resistive indices (MMP-9 and RI in the main renal arteries: right-sided $R = -0,60$, $p = 0,009$, left-sided $R = -0,60$, $p = 0,008$; in segmental arteries: $R = -0,49$, $p = 0,038$ on the right and $R = -0,59$, $p = 0,012$ on the left; for TIMP-1/MMP-9 and segmental arteries: $R = 0,51$, $p = 0,028$ on the right; and $R = 0,46$, $p = 0,04$ on the left). The eGFR and MMP-9 significantly correlated

($R = 0,55$, $p = 0,023$). Patients with increased albuminuria showed higher values of TIMP-1/MMP-2 ratio than patients with normal albuminuria ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ ng/mL, respectively, $p = 0,03$). There was a direct correlation between TIMP-1/MMP-2 ratio and basal glycaemia ($R = 0,59$, $p = 0,018$). **Conclusions.** Patients with RHTN and DM2 had comparable MMP levels and their inhibitor to those in patients with RHTN without DM, which may partly reflect that extracellular matrix formation is independent from carbohydrate disorders in RHTN. In patients with RHTN and DM2 an increase in MMP-9 and a decrease in TIMP-1/MMP-9 ratio may be adaptive, since it is accompanied by improved intrarenal blood flow and renal filtration function. The increase in basal hyperglycemia is associated with the suppression of the proteolytic activity of MMP-2 related to the progression of albuminuria.

Key words: resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, intrarenal blood flow, kidney function, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinases

For citation: Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Zyubanova IV, Sitkova ES, Lichikaki VA, Suslova TE, Gusakova AM, Ryabova TR, Manukyan MA. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):34–45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45

Введение

Согласно современным представлениям, все типы хронических заболеваний почек (ХБП), независимо от этиологии, индуцируют развитие почечного фиброза и сопровождаются снижением функции почек [1, 2]. Вместе с тем частота прогрессирования ХБП характеризуется широкой индивидуальной вариабельностью, а скорость этого процесса не всегда линейна [3]. Это обуславливает растущий интерес к изучению закономерностей фиброзообразования в почках, которые достаточно сложны и по-прежнему малоизучены. Считается, что патогенетической основой фиброза почек является эпителиально-мезенхимальное перерождение паренхимы с накоплением коллагена во внеклеточном матриксе (ВКМ) клубочков и тубулоинтерстиции [1–4]. Кроме того, в последнее время получены убедительные свидетельства того, что в развитии фиброза существенную роль играет эндотелиально-мезенхимальная трансформация сосудистого русла [1], в том числе перитубулярных капилляров [5], вызванная избыточной генерацией миофибробластов. Это снижает кислородное обеспечение нефронов и запускает процессы апоптоза. Таким образом, фиброз затрагивает три основных компонента почечной ткани: сосудистую стенку, клубочки и тубулоинтерстиций, что сопровождается нарушением почечного кровотока, фильтрации и реабсорбции. Поддержание постоянства ВКМ зависит от координации синтеза и деградации его белков, осуществляемой матриксными металлопротеиназами (ММП) [6, 7]. Деградация межклеточного матрикса необходима для протекания многих физиологических процессов, и снижение скорости деградации ВКМ может приводить к развитию таких патологических состояний, как атеросклероз и нефропатия. ММП синтезируются целым рядом клеток: фибро-

бластами, эпителиальными клетками, макрофагами, лимфоцитами и онкогенно-трансформирующими клетками, а их инактивация осуществляется тканевыми ингибиторами путем необратимого связывания с активными участками на молекулах ММП, что препятствует их взаимодействию с коллагеном [6, 7]. Таким образом, ММП и их ингибиторы можно рассматривать в качестве биохимических маркеров фиброза. В физиологических условиях активность ММП уравнивается активностью их ингибиторов. Вместе с тем при ряде патологических состояний возникает дисбаланс в системе ММП и их ингибиторов, который в зависимости от характера патологического процесса и стадии заболевания может смещаться как в одну, так и в другую сторону. Применительно к сосудам у больных АГ снижение активности ММП и накопление ВКМ в сосудистой стенке на начальной стадии является компенсаторным и направлено на укрепление ее каркаса в условиях повышенного внутрисосудистого давления и гемодинамического стресса [8]. Однако при длительном сохранении этих патологических состояний первоначально положительные эффекты сосудистого ремоделирования могут ухудшать кровоснабжение органов-мишеней, и в этом случае возможен сдвиг в сторону повышения продукции ММП с целью коррекции возникших гемодинамических нарушений. Необходимо отметить, что ММП 2-го и 9-го типов имеют особую значимость для сосудистой биологии, поскольку они в изобилии представлены в артериальной сосудистой сети. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем данных о связи дисбаланса в системе ММП с АГ [8, 9], метаболическими нарушениями [10–14], с развитием резистентных форм артериальной гипертензии (АГ) [15–18], поражением органов-мишеней [19–30], риском кардиоваскуляр-

ных осложнений [31, 32] и хронической сердечной недостаточностью [33].

АГ и сахарный диабет (СД) являются ведущими факторами риска ХБП [34, 35] и потребности в заместительных видах лечения [36]. На их долю приходится более 70% всех случаев терминальной стадии почечной недостаточности [36]. Результаты эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ [37] и ХРОНОГРАФ [37] свидетельствуют о значимости данной проблемы и для российской популяции. Еще более высок риск почечных осложнений у больных СД на фоне резистентной АГ (РАГ) [39, 40], характеризующейся отсутствием контроля артериального давления (АД) при приеме трех и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретик. Вместе с тем, несмотря на длительную историю изучения роли семейства матриксных ММП в сердечно-сосудистом повреждении, вопросы, касающиеся особенностей этой системы у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, по-прежнему остаются открытыми. Более того, исследований, детально оценивавших взаимосвязь биохимических маркеров фиброза с состоянием внутрисосудистого кровотока и функцией почек у данной категории больных, до настоящего времени не проводилось.

В основу настоящей работы положена гипотеза о том, что больные РАГ в сочетании с СД 2-го типа могут отличаться по плазменному уровню матриксных ММП и их ингибиторов от пациентов с РАГ без СД. При этом у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, изменение уровня ММП и их ингибиторов тесно связано с нарушением внутрисосудистой гемодинамики и развитием почечной дисфункции.

Цель исследования — оценить особенности содержания плазменных ММП и их тканевого ингибитора 1-го типа (ТИМП-1) во взаимосвязи с показателями почечной гемодинамики и функцией почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование включены 18 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа в возрасте от 55 до 72 лет (основная группа). Группу сравнения составили 16 пациентов с РАГ без СД (табл. 1), сопоставимых по половозрастному составу, уровню АД и антигипертензивной терапии.

Резистентность АГ к фармакотерапии подтверждали при сохранении уровня офисного АД более 140/85 мм рт. ст. на фоне длительного (не менее полугодового) приема трех и более препаратов в максимальных дозах, включая диуретик, и ком-

плекса немедикаментозных мероприятий. Приверженность к терапии оценивали по данным опроса. Перед включением в исследование в течение 6 месяцев проводилась оптимизация фармакотерапии. Дополнительно анализировалась сопутствующая терапия, способная повлиять на уровень АД (прием нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов). Критериями исключения были симптоматический характер АГ, гипертония «белого халата», низкая приверженность к терапии, уровень гликированного гемоглобина HbA1c > 10%, беременность, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м², перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса; выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания.

Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в нем. Исследование проводилось по решению Ученого совета в полном соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания. Проведение исследования было одобрено и контролировалось Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии.

Пациенты основной группы принимали в среднем 4 антигипертензивных препарата (от 3 до 5). У 5 больных (28%) терапия АГ включала 3 препарата, у 6 (33%) — 4 препарата, 7 человек (39%) использовали 5 препаратов. Терапию диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / сартаны) получали все пациенты. Метформин принимали все 18 человек (100%), его комбинацию с другими пероральными гипогликемическими средствами — 4 пациента (22%), с инсулинотерапией — 6 больных (33%).

Офисное АД (систолическое/диастолическое АД) измеряли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД выполняли с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Всем больным проводили ультразвуковое сканирование магистральных артерий почек, а также внутрисосудистых артерий с цветным доплеровским картированием кровотока. Измеряли максимальную систолическую и конечно-диастолическую скорости потока, с расчетом пульсационного и резистивного индексов по общепринятой методике.

Все лабораторные исследования выполняли при комнатной температуре. Забор крови из локтевой ве-

ны осуществляли утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Уровень гликемии (ммоль/л) определяли в плазме венозной крови ферментным (глюкозооксидазным) методом с использованием стандартных наборов (BIOCON, Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c, процент от общего гемоглобина) определяли ионнообменным способом (наборы BIOCON, Германия). Плазменный уровень ММП-2 определяли методом твердофазного ИФА с помощью наборов R&D Systems (США), тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1) и ММП 9-го типа (ММП-9) — с помощью наборов Affymetrix eBioscience (США). Диапазон нормальных значений для ММП-2 составляет 139–365 нг/мл, для ТИМП-1 — 11–743 нг/мл, для ММП-9 — 2–139,4 нг/мл.

Функцию почек оценивали по уровню суточной экскреции альбумина с мочой, креатинина сыворотки крови и рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ. Суточную экскрецию альбумина определяли иммунотурбодиметрическим методом (полуавтоматический биохимический анализатор FP-900, стандартные наборы фирмы “RANDOX”, Англия). За высокий уровень альбуминурии принимали скорость экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут, альбуминурию менее 30 мг/сут считали незначительной.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ “STATISTICA ver. 10.0” for Windows. Данные представлены в виде средней величины (М) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$. Согласие с нормальным законом распределения признаков определяли по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Вилка. Оценку однородности генеральных дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. При нормальном распределении применяли параметрические методы анализа, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрические методы. При сравнительном анализе двух несвязанных групп в случае нормального распределения применяли t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — непараметрические методы (критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова). Анализ качественных данных по таблицам сопряженности (для таблиц 2×2) выполняли с использованием критерия хи-квадрата Пирсона, для ячеек с ожидаемой частотой меньше 5 применяли точный критерий Фишера; для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический метод Спирмена). Критическим уровнем значимости для

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ($M \pm SD$)

Показатель	Основная группа (РАГ + СД) n = 18	Группа сравнения (РАГ без СД) n = 16
Возраст, годы	58,6 ± 7,5	56,7 ± 4,5
Пол (м/ж)	12/6	15/7
ИМТ, кг/м ²	33,5 ± 5,3	33,6 ± 5,8
Ожирение (%)	13 (72 %)	13 (82 %)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	174,4 ± 20,2/94,1 ± 15,2	171,0 ± 18,8/99,6 ± 1,6
24 ч-САД/ДАД, мм рт. ст.	161,5 ± 18,2/84,0 ± 13,7	159,1 ± 15,4/90,9 ± 10,0
Офисная ЧСС, уд/мин	66,9 ± 9,0	70,3 ± 10,3
Креатинин крови, мкмоль/л	89,6 ± 31,8	77,1 ± 17,7
Расчетная СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	72,8 ± 22,4	86,1 ± 15,3
ХБП 1-й стадии	4 (22 %)	12 (54 %)*
ХБП 2-й стадии	10 (56 %)	8 (36 %)
ХБП 3-й стадии	4 (22 %)	2 (9 %)*
Базальная гликемия, ммоль/л	8,8 ± 2,3	—
ИБС, n (%)	11 (61 %)	3 (19%)*
HbA1C, %	6,8 ± 0,7%	—
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сутки	21,7 ± 16,7	0,07 ± 0,07**
Прием статинов, n (%)	18 (100 %)	3 (19%)*

Примечание: РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; n — число больных; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; * — $p < 0,05$ (точный критерий Фишера); ** — $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Таблица 2

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА
И РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА (M ± SD)**

Показатель	Основная группа (РАГ + СД) n = 18	Группа сравнения (РАГ без СД) n = 16
ТИМП-1, нг/мл	670,4 ± 441,5	637,0 ± 154,2
ММП-9, нг/мл	254,4 ± 233,6	347,2 ± 298,9
ММП-2, нг/мл	289,7 ± 98,6	298,4 ± 102,5
Повышение ТИМП-1 (> 743 нг/мл)	6 (33 %)	2 (13 %)
ТИМП-1/ММП-9	6,6 ± 6,5	4,5 ± 4,9
ТИМП-1/ММП-2	2,6 ± 1,3	2,5 ± 1,3
Повышение ММП-9 (> 139 нг/мл)	11 (61 %)	12 (75 %)
Повышение ММП-2 (> 365 нг/мл)	4 (22 %)	4 (25 %)

Примечание: РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; n — число больных; ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа 2-го типа; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа; СД — сахарный диабет. Оценка различий по t-критерию Стьюдента.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗИ СИСТЕМЫ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С СОСТОЯНИЕМ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА
У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**

Показатель	ММП-9	ТИМП-1/ММП-9
Резистивный индекс на уровне ствола почечных артерий	R = -0,60, p = 0,009 (справа) R = -0,60, p = 0,008 (слева)	
Резистивный индекс в сегментарных артериях		R = 0,51, p = 0,03 (справа) R = 0,46, p = 0,04 (слева)

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9-го типа; ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа.

всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

Сравниваемые группы больных РАГ с СД 2-го типа и РАГ без СД были сопоставимы по основным клиническим данным и количеству антигипертензивных препаратов ($4,3 \pm 0,9$ и $4,3 \pm 1,1$ соответственно, t-критерий Стьюдента). Вместе с тем больные РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, отличались от пациентов РАГ без СД более низкими значениями рСКФ и более высоким средним уровнем альбуминурии, более частым наличием ХБП 3-й стадии и ишемической болезни сердца, а также более высокой частотой использования статинов (табл. 1).

При сопоставлении профиля ММП значимых отличий средних значений ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1, соотношений ТИМП-1/ММП-9 и ТИМП-1/ММП-2, а также частоты повышения этих показателей в обеих группах выявлено не было (табл. 2).

В основной группе пациентов дополнительно изучались связи системы матриксных ММП с состоянием почечного кровотока и функцией почек. По результатам линейного корреляционного анализа было установлено, что возрастание концентрации ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 были взаимосвязаны со снижением резистивных индексов (RI) в почечных артериях (табл. 3). Кроме того, повышение концентрации ММП-9 ассоциировано с повышением рСКФ ($R = 0,55$, $p = 0,023$). Связей показателей почечной гемодинамики с уровнем ММП-2 и СКФ обнаружено не было.

Мы не выявили взаимосвязей концентраций матриксных ММП, ТИМП-1 и их соотношений с показателями суточной экскреции альбумина с мочой, однако у пациентов с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем у больных с незначительной альбуминурией ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ нг/мл соответственно, $p = 0,03$). При этом соотношение

концентраций ТИМП-1/ММП-2 напрямую зависело от уровня базальной гликемии ($R = 0,59$, $p = 0,018$).

Обсуждение

Семейство матриксных ММП включает более 25 кальций-зависимых цинкосодежащих эндопептидаз, синтезируемых множеством клеточных типов и играющих существенную роль в развитии фиброза [7]. Это объясняет растущий интерес к изучению особенностей активности данной системы в норме и при патологических состояниях, а также ее роли в сосудистом ремоделировании и поражении органов-мишеней. Основная биологическая функция ММП заключается в удалении компонентов ВКМ, представляющего собой динамическую сеть волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (в основном фибробластов) со способностью дифференцироваться в миофибробласты. Однако наряду с этим ММП могут обладать и профибротическим действием, поскольку они способны активировать макрофаги и вызывать развитие эластокальциноза путем связывания продуктов распада эластина с кальцием [19]. Эффектам ММП противостоят ТИМП, поэтому дисбаланс в семействе ММП и их ингибиторов можно рассматривать как индикатор напряженности процессов образования и деградации компонентов ВКМ [6, 7]. Вполне закономерно, что изменение активности ММП и/или ТИМП модулирует накопление белков ВКМ в артериях, способствуя перегруппировке цитоскелета сосудистой стенки. Происходящие изменения позволяют сосудам адаптироваться к стрессовым факторам, но могут иметь и негативные последствия в виде ухудшения кровоснабжения органов-мишеней. Аналогичные процессы фиброобразования протекают в клубочках и тубулоинтерстиции, однако данные о связи ремоделирования сосудов с развитием ХБП также неоднозначны [29, 30].

Согласно нашим результатам, возрастание уровня ММП-9 имело место более чем у половины больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, примерно в той же мере, как и у больных РАГ без СД. Таким образом, наша гипотеза о возможном различии активности матриксных ММП и их ингибиторов у больных РАГ с наличием и отсутствием СД не нашла своего подтверждения. Эти данные могут отражать одинаковую напряженность антифибротической системы при РАГ и ее независимость от нарушений углеводного обмена. Однако в исследовании К. Vitlianova и соавторов (2015) показано, что при неконтролируемой АГ наличие СД служит независимым предиктором повышения плазменного уровня ММП-9 [41]. Можно пред-

положить, что нивелирование возможных различий уровней ММП у больных РАГ с СД и его отсутствием, по результатам нашего исследования, могло быть обусловлено более частым приемом статинов в группе РАГ + СД. Основой для данного предположения служат данные исследований, согласно которым к числу плеiotропных эффектов статинов относится снижение уровня матриксных ММП, чем частично объясняется их положительное воздействие на атеросклеротические бляшки [42]. Во-вторых, следует принимать во внимание возможное влияние на профиль ММП сахароснижающей терапии. Так, способность метформина ингибировать активность ММП недавно была подтверждена в работе Yu-Liang Ma и соавторов (2017) [43]. Более того, предполагается, что именно снижение уровня ММП является одним из механизмов подавления пролиферации и миграции раковых клеток, что привело к активному изучению противоопухолевого потенциала метформина [44, 45]. Аналогичные эффекты были описаны и для глибенкламида в эксперименте на модели рака молочной железы при его комбинированном использовании с хлоридом кобальта [46].

Что касается концентраций ТИМП-1 и ММП-2, то их повышение наблюдалось лишь у незначительного количества обследованных нами пациентов, что может свидетельствовать об избирательности активации различных компонентов системы ММП у больных РАГ.

Следует отметить, что сведения об уровне ММП при АГ по данным систематического обзора, проведенного V. Fontana и соавторами (2012), весьма противоречивы [8], а данных об особенностях активности ММП среди больных РАГ вообще крайне мало. Так, L. Lacerda и соавторы (2015) при сравнении уровней ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 у больных РАГ и контролируемой АГ каких-либо значимых отличий не обнаружили [16]. Вместе с тем в исследованиях А. R. Sabbatini с соавторами (2016, 2017) была показана тесная ассоциация РАГ с полиморфизмом ММП-2–735С/Т [17] и повышением уровня циркулирующего ТИМП-2 [18]. Кроме того, самостоятельный вклад в повышение уровня ММП-9, но не ММП-2 и ТИМП-1 при РАГ может вносить ожирение [15], которое среди обследованных нами больных было диагностировано у подавляющего большинства больных.

Также важно отметить, что нами впервые была проведена оценка взаимосвязи ММП с показателями внутрисосудового кровотока и функции почек у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. В частности, по результатам корреляционного анализа было установлено, что повышение

концентрации ММП-9 сопровождалось снижением внутрисосудистого сопротивления в почках. Согласно современным представлениям, желатиназы А (ММР-2) и В (ММР-9) разрушают преимущественно денатурированный коллаген (желатин), эластин, фибронектин, ламинин, а также коллагены типов IV и V, в основном находящиеся в субэндотелиальной базальной мембране [6, 7]. Таким образом, логично предположить, что повышение уровня ММП может носить адаптивный характер с целью уменьшения внутривисцерального сопротивления и улучшения почечного кровотока. Кроме того, возрастание активности этих протеолитических ферментов может препятствовать накоплению коллагена в базальных мембранах клубочковых и канальцевых капилляров, а, следовательно, не только замедлять, но и возможно, вызывать обратное развитие облитерации клубочков и тубулоинтерстициального фиброза [8, 21]. Это подтверждают и наши данные, согласно которым повышение уровня ММП сопровождалось возрастанием рСКФ. Из полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что увеличение продукции ММП, являющихся маркерами деградации коллагена, у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа сопровождается не только улучшением почечной гемодинамики, но и коррекцией почечной дисфункции. Более того, улучшение почечной функции может быть следствием положительных изменений со стороны почечного кровотока. Протективные эффекты ММП-9 при ХБП ранее были продемонстрированы в работе L. Wang и соавторов (2014), согласно которой экзогенное введение ММП-9 кроликам с аденин-индуцированной моделью ХБП приводило к обратному развитию морфологических изменений почек, уменьшению уровня креатинина крови и выраженности протеинурии [47]. При этом улучшение канальцевой реабсорбции электролитов и, прежде всего, NaCl на фоне уменьшения выраженности тубулоинтерстициального фиброза по механизму обратной тубулогломерулярной связи может служить дополнительным стимулом для повышения СКФ.

Изучению роли матриксных ММП в развитии диабетической нефропатии в последние годы уделяется пристальное внимание, но результаты исследований в этой области до сих пор неоднозначны [22–26]. В частности, согласно данным экспериментальных исследований, при развитии фиброза почек у гипертензивных животных имело место двухкратное повышение активности ММП-9 и ММП-2, а регресс фиброза под влиянием антагониста ангиотензиновых рецепторов 2-го типа сопровождался нормализацией уровня ММП [27]. Кроме того, по результатам

крупного метаанализа, уровень ММП-2 также был тесно связан с развитием фиброза и повышением риска почечной дисфункции в 2,5 раза [28]. Однако патофизиологическая роль повышения ММП при нефропатии остается пока недостаточно ясной. Так, в экспериментальной работе S. Y. Li и соавторов (2014) у мышей со стрептозоцин-индуцированным диабетом, нокаутированных по гену ММП-9, степень патологических изменений почек была существенно меньше, чем в присутствии гена ММП-9 [24]. Авторы объясняют это тем, что сверхэкспрессия ММП-9 может индуцировать дедифференцировку подоцитов и повреждать их интеграцию, что нарушает целостность гломерулярной базальной мембраны и повышает ее проницаемость для альбумина. А в работе K. V. Mahendran и соавторов (2015) у больных СД с высокой степенью альбуминурии уровень ММП-9 был значимо выше, чем при СД с нормоальбуминурией [26]. Существующая в настоящее время противоречивость данных может быть связана не только с многокомпонентностью системы катаболизма внеклеточного матрикса, сложностью ее регуляции, но и этапностью этих изменений в зависимости от стадии поражения почек. Помимо этого, на профиль матриксных ММП и их ингибиторов могут оказывать влияние выраженность и длительность нарушений углеводного обмена, а также сопутствующие заболевания, в том числе АГ. В связи с этим сравнение наших результатов с данными, полученными в исследованиях диабетической нефропатии, представляется не совсем корректным, поскольку в нашей работе принимали участие больные СД на фоне неконтролируемого течения АГ.

Кроме того, согласно нашим данным, у больных с высокой степенью альбуминурии соотношение ТИМП-1/ММР-2 было существенно выше, чем у лиц с нормальной экскрецией альбумина с мочой. Это может свидетельствовать о значимой роли дисрегуляции системы ММП в патофизиологии повышения проницаемости клубочкового фильтрационного барьера для белковых молекул. В основе связи подавления протеолитической активности ММП с нарушением функционирования почечного фильтра может лежать прогрессирующее склерозирование сосудов и клубочков, что сопровождается уменьшением количества функционирующих нефронов и повышением гемодинамической нагрузки на оставшиеся нефроны. Это запускает в них процессы фиброзного преобразования, истощает резервные возможности и замыкает порочный круг [48]. Кроме того, в ответ на растяжение клубочковых капилляров происходит гиперпродукция трансформирующего фактора роста TGF- β

[6], который не только увеличивает проницаемость базальной мембраны для альбумина и макромолекул, но и снижает их канальцевую реабсорбцию [49]. Дополнительно к этому TGF- β вызывает дифференцировку подоцитов и эндотелиально-мезенхимальную трансформацию сосудов, что также сказывается на проницаемости мембраны для макромолекул [2–5].

Интересным представляется выявленный нами факт прямой связи отношения ТИМП-1/ММП-2 и уровня базальной гликемии. Активность ММП при СД является одной из давно и активно изучаемых тем исследований, однако однозначность понимания этого вопроса пока отсутствует [50]. Так, О. Н. Потеряева и соавторы (2017) документировали прогрессирующее снижение ММП при декомпенсации СД [14]. Однако согласно исследованию К. С. Lewandowski и соавторов (2011), концентрация ММП-9, напротив, напрямую зависела от уровня гликозилированного гемоглобина, даже несмотря на то, что сывороточная концентрация ММП-9 у больных СД была существенно ниже, чем у лиц без СД [25]. По данным других исследований [11, 12], наличие диабета было взаимосвязано с одновременным повышением уровней ТИМП-1, ММП 2-го и 9-го типов либо только ММП-9 [26, 41], а при сочетании СД и АГ — с возрастанием только ТИМП-1, но не матриксных ММП [13].

Таким образом, все вышеописанное свидетельствует о сложности и неоднозначности процессов, связанных с активностью ММП при сочетании СД с РАГ, а также их роли в патогенезе поражения органов-мишеней у данной категории больных. Получение новых данных позволит расширить понимание этого вопроса. Вместе с тем результаты нашего исследования подтверждают правомочность сформулированной нами гипотезы о связи системы ММП с нарушением внутрипочечного кровотока и функционального состояния почек. При этом ММП могут играть положительную роль в сохранении сосудистой физиологии, и повышение активности ММП-9 у больных РАГ в сочетании с СД, возможно, позволяет замедлить гломерулярный и тубулоинтерстициальный фиброз, а, следовательно, ограничить прогрессивное снижение почечной функции. Более того, в настоящее время все шире обсуждается вопрос о возможности направленной активации ММП и нейтрализации их ингибиторов, как перспективного подхода к лечению нефропатии [22]. Наше исследование было ограничено небольшим количеством участников, поэтому оценка взаимосвязи состояния коллагенового обмена с почечной дисфункцией у больных РАГ, ассоциированной с СД, нуждается в дальнейшем изучении. Кроме то-

го, несмотря на определенные успехи инвазивного лечения РАГ [51–56], данные, касающиеся характера изменений в системе ММП после вмешательства, носят единичный характер [57] и могут быть предметом будущих исследований.

Выводы

Уровень плазменных ММП 2-го и 9-го типов, а также ТИМП-1 у больных РАГ в сочетании с СД не характеризуется значимыми отличиями от таковых у больных РАГ без СД, что частично может отражать независимость баланса процессов образования и деградации внеклеточного матрикса от нарушений углеводного обмена при медикаментозно-резистентной форме АГ.

Повышение уровня ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, может носить адаптивный характер, поскольку сопровождается улучшением внутрипочечного кровотока и фильтрационной функции почек. При этом рост базальной гипергликемии ассоциирован с подавлением протеолитической активности ММП-2, что тесно связано с прогрессированием альбуминурии.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц. / The work was performed without additional funding from third parties.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Hewitson TD, Holt SG, Smith ER. Progression of tubulointerstitial fibrosis and the chronic kidney disease phenotype — role of risk factors and epigenetics. *Front Pharmacol.* 2017;8:520. doi:10.3389/fphar.2017.00520
- Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies. *In Vivo.* 2017;31(1):1–22. doi:10.21873/invivo.11019
- Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;312(3):F375–F384. doi:10.1152/ajprenal.00266.2016
- Zhou D. Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):68–70. doi:10.1038/nrneph.2015.215
- Maduell F, Garcia-Fernandez N, Manrique J, Gonzalez A, Javier D. Unraveling new mechanisms of renal fibrosis with potential therapeutic implications. *Hypertension.* 2018;72(2):277–278. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11043
- Миклишанская С. В., Мазур Н. А., Шестакова Н. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский совет.* 2017;12:75–81. doi:10.21518/2079-701X-2017-12-75-81 [Miklishanskaja SV,

Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms of myocardial fibrosis development in normal state and in cardiovascular disease. *Meditsinskij Sovet = Medical Advice*. 2017;12:75–81. In Russian].

7. Потеряева О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). Сетевое издание «Медицина и образование в Сибири». 2010;5. [Электронный ресурс]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 [Poterjajeva ON. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the disease (review). *Setevoe izdanie "Meditsina i Obrazovanie v Sibiri"* = Medicine and Education in Siberia. 2010;5. [Electronic resource]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 In Russian].

8. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413(7–8):656–662. doi:10.1016/j.cca.2011.12.021

9. Castro MM, Rizzi E, Prado CM, Rossi MA, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. *Matrix Biol*. 2010;29(3):194–201. doi:10.1016/j.matbio.2009.11.005

10. Berg G, Miksztoewicz V. Metalloproteinases in the pathogenesis and progression of metabolic syndrome: potential targets for improved outcomes. *Metalloproteinases in Medicine*. 2015;2:51–59. URL: <http://dx.doi.org/10.2147/MNM.S88993>.

11. Derosa G, D'Angel A, Tinelli C, Devangelio E, Consoli A, Miccoli R et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diab Metab*. 2007;33(2):129–134. doi:10.1016/j.diabet.2006.11.008

12. Chung AW, Booth AD, Rose C, Thompson CR, Levin A, van Breemen C. Increased matrix metalloproteinase 2 activity in the human internal mammary artery is associated with ageing, hypertension, diabetes and kidney dysfunction. *J Vasc Res*. 2008;45(4):357–362. doi:10.1159/000119755

13. Кологривова И. В., Суслова Т. Е., Кошельская О. А., Винницкая И. В., Трубаева О. А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(11):578–581. [Kologrivova IV, Suslova TE, Koshel'skaja OA, Vinnickaja IV, Trubacheva OA. System of matrix proteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance associated with hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(11):578–581. In Russian].

14. Потеряева О. Н., Русских Г. С., Зубова А. В., Геворгян М. М., Уснин И. Ф. Изменение активности матриксных металлопротеиназ, концентрации проинсулина и С-пептида в сыворотке крови в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета 2-го типа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;16(12):697–700. [Poterjajeva ON, Russkih GS, Zubova AV, Gevorgjan MM, Usynin IF. Change in activity of matrix metalloproteinases, proinsulin concentration and C-peptide in blood serum depending on the stage of type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;16(12):697–700. In Russian].

15. Ritter M, de Faria AP, Barbaro N, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V et al. Crosstalk between obesity and MMP-9 in cardiac remodelling — a cross-sectional study in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure*. 2017;26(2):122–129. doi:10.1080/08037051.2016.1249336

16. Lacerda L, Faria AP, Fontana V, Moreno H, Sandrim V. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):168–175. doi:10.5935/abc.20150060

17. Sabbatini AR, Barbaro NR, Faria AP, Ritter AMV, Modolo R, Correa NB et al. Matrix metalloproteinase-2–735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. *Gene*. 2017;620:23–29. doi:10.1016/j.gene.2017.04.004

18. Sabbatini AR, Barbaro NR, Faria AP, Modolo R, Ritter AMV, Pinho C et al. Increased circulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is associated with resistant hypertension. *J Clin Hypertens*. 2016;18(10):969–975. doi:10.1111/jch.12865

19. Tan TK, Zheng G, Hsu TT, Lee SR, Zhang J, Zhao Y et al. Matrix metalloproteinase-9 of tubular and macrophage origin contributes to the pathogenesis of renal fibrosis via macrophage recruitment through osteopontin cleavage. *Laboratory Investigation*. 2013;93(4):434–449. doi:10.1038/labinvest.2013.3

20. Zhao H, Dong Y, Tian X, Tan TK, Liu Z, Zhao Y et al. Matrix metalloproteinases contribute to kidney fibrosis in chronic kidney diseases. *World J Nephrol*. 2013;2(3):84–89. doi:10.5527/wjn.v2.i3.84

21. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292(3):F905–F911. doi:10.1152/ajprenal.00421.2006

22. Бондарь И. А., Климонтов В. В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете. *Проблемы эндокринологии*. 2012;1:39–44. [Bondar' IA, Klimontov VV. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of renal fibrosis in diabetes mellitus. *Problemy Endokrinologii = Endocrinology Issues*. 2012;1:39–44. In Russian].

23. Xu X, Xiao L, Xiao P, Yang S, Chen G, Liu F et al. A glimpse of matrix metalloproteinases in diabetic nephropathy. *Curr Med Chem*. 2014;21(28):3244–3260.

24. Li SY, Huang PH, Yang AH, Tarnag DC, Yang WC, Lin CC et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency attenuates diabetic nephropathy by modulation of podocyte functions and dedifferentiation. *Kidney Int*. 2014;86(2):358–369. doi:10.1038/ki.2014.67

25. Lewandowski KC, Banach E, Bieńkiewicz M, Lewiński A. Matrix metalloproteinases in type 2 diabetes and non-diabetic controls: effects of short-term and chronic hyperglycaemia. *Arch Med Sci*. 2011;7(2):294–303. doi: 10.5114/aoms.2011.22081

26. Mahendran KB, Sethupathy S, Perumal KK, Inmozhi R, Santha K. Plasma and urinary matrix metalloproteinase-9 as a marker for detection of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int J Med Sci Public Health*. 2015;4(10):1409–1413. doi:10.5455/ijmsph.2015.09042015292

27. Boffa JJ, Lu Y, Placier S, Stefanski A., Dussaule JC, Chatziantoniou C. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5):1132–1144. doi:10.1097/01.ASN.0000060574.38107.3B

28. Mansour SG, Puthumana J, Coca SG, Gentry M, Parikh RC. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):72. doi:10.1186/s12882-017-0490-0

29. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease. *Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1637–1640. doi: 10.1681/ASN.2010040349

30. Chen Neal X, O'Neill KD, Chen X, Kiattisunthorn K, Gattone VH, Moe SM. Activation of arterial matrix metalloproteinases leads to vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011;34(3):211–219. doi:10.1159/000330175

31. Tayebjee MH, Nadar S, Blann AD, Gareth BD, MacFadyen RJ, Lip GYH. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT).

Am J Hypertens. 2004;17(9):764–769. doi:org/10.1016/j.amjhyper.2004.05.019

32. Hansson J, Vasan RS, Arnlov J, Ingelsson E, Lind L, Larsson A et al. Biomarkers of extracellular matrix metabolism (MMP-9 and TIMP-1) and risk of stroke, myocardial infarction, and cause-specific mortality: cohort study. PLoS One. 2011;6(1):1–7. doi:10.1186/s12882-017-0490-0

33. Тепляков А. Т., Андриянова А. В., Пушникова Е. Ю., Суслова Т. Е., Никонова Е. С., Конаков С. Н. и др. Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(2):28–34. [Teplyakov AT, Andriyanova AV, Pushnikova EJ, Cuslova TE, Nikonova ES, Konakov SN et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP-1) as an independent predictor of the ischemic myocardial remodeling in chronic heart failure. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2014;29(2):28–34. In Russian].

34. Farris AB, Colvin RB. Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(3):289–300. doi:10.1097/MNH.0b013e3283521cfa

35. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009: 482 с. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. M.: ООО «Meditsinskoe informatsonnoe agentstvo»; 2009: 482 p. In Russian].

36. USRDS. 2017 Annual Data Report. Volume 1 CKD in the United States 2017; Chapter 1: CKD in the General Population: 9–30. Available from: <http://www.urds.org/>.

37. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshhepkova EV, Dolgusheva JuA, Zhernakova JuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Jarovaja EB et al. Prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (data of the ESSE-RF study). Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2015;12(3):19–24. In Russian].

38. Кобалава Ж. Д., Виллеальде С. В., Багманова Н. Х., Батюшин М. М., Орлова Г. М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНО-ГРАФ. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):91–101. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>. [Kobalava ZhD, Villeva' de SV, Bagmanova NH, Batjushin MM, Orlova GM. The prevalence of the markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension depending on the presence of diabetes mellitus: the results of the epidemiological study CHRONOGRAPH. Russian Cardiology Journal. 2018;2(154):91–101. In Russian. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-91-101>].

39. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, Chiodini P, Zamboli P, Iodice C et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2011;34(1):58–67. doi:10.1159/000322923

40. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P et al. AMD-Annals Study Group. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. Am Heart Assoc. 2017;6(9): e006745. doi:10.1161/JAHA.117.006745

41. Vitlianova K, Georgieva J, Milanova M, Tzonev S. Blood pressure control predicts plasma matrix metalloproteinase-9 in diabetes mellitus type II Arch Med Sci. 2015;11(1):85–91. doi:10.5114/aoms.2015.49208

42. Sapienza P, Borrelli V, Sterpetti AV, Biacchi D, Venturini L, Tartaglia E et al. Statins reduce levels of metalloproteinases in patients with carotid occlusive disease. Int Angiol. 2014;33(6):530–539.

43. Ma YL, Li WD, Lei FR, Qian AM, Zhu LW, Jiang K et al. Metformin inhibits angiogenesis in endothelial progenitor cells through inhibiting MMP2, MMP9 and uPA expression via AMPK-mTOR-autophagy pathway. Int J Clin Exp Med. 2017;10(1):958–964.

44. Esfahanian N, Shakiba Y, Nikbin B, Soraya H, Maleki-Dizaji N, Ghazi-Khansari M et al. Effect of metformin on the proliferation, migration, and MMP-2 and –9 expression of human umbilical vein endothelial cells. Mol Med Rep. 2012;5(4):1068–1074. doi:10.3892/Mmr.2012.753

45. Chen YQ, Chen G. Combined therapeutic effect and molecular mechanisms of metformin and cisplatin in human lung cancer xenografts in nude mice. J Cancer Res Ther. 2015;11(2):324–330. doi:10.4103/0973-1482.151444

46. Rong JZ, Li L, Fei F, Luo L, Qu Y. Combined treatment of glibenclamide and CoCl₂ decreases MMP9 expression and inhibits growth in highly metastatic breast cancer. Exp Clin Cancer Res. 2013;32:32. doi:[10.1186/1756-9966-32-32].

47. Wang L, Wang J, Wang Y, Fu Q, Lei YH, Nie ZY et al. Protective effect of exogenous matrix metalloproteinase 9 on chronic renal failure. Exp Ther Med. 2014;7(2):329–334. doi:10.3892/etm.2013.1409

48. Холл Дж. Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с английского. Под ред. Кобрин В. И., Галагудзы М. М., Умрюхина А. Е. 2-е изд., испр. и доп. М.: Логосфера; 2018. 1328 с. [Holl DE. Medical Physiology according to Gytton Hall. Transl. from English. Ed. by VI Kobrina, MM Galagudza, AE Umrjuhina. 2nd ed., updated. M.: Logosfera; 2018. 1328 s. In Russian].

49. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, Masao K. Transforming growth factor-1 and diabetic nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;310(8): F689-F696. doi:10.1152/ajprenal.00502.2015

50. Abreu BJ, de Brito Vieira WH. Metalloproteinase changes in diabetes Chapter 17 in Paul W. Ackermann and David A. Hart, editors. Metabolic influences on risk for tendon disorders, advances in experimental medicine and biology. Springer International Publishing Switzerland. 2016:185–190. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_17

51. Звартау Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии быть или не быть? Артериальная гипертензия. 2014;20(2):125–127. [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation: to be or not to be? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(2):125–127. In Russian].

52. Шаваров А. А., Майсков В. В., Кобалава Ж. Д. Радиочастотная симпатическая денервация почек: новая модификация старой методики лечения резистентной артериальной гипертензии. Кардиология. 2013;53(1):72–78. [Shavarov AA, Majskov VV, Kobalava ZhD. Radiofrequency sympathetic renal denervation: a new version of the old method of treatment of resistant hypertension. Kardiologiya. 2013;53(1):72–78. In Russian].

53. Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2016;2:29–35. [Mordovin VF, Pekarskij SE, Semke GV, Ripp TM, Fal'kovskaja AJu, Sitkova ES et al. Novel medical technologies for diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2016;2:29–35. In Russian].

54. Сулимов В. А., Родионов А. В., Светанкова А. А., Денека И. Э. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):274–279. [Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA, Deneka IYe. Renal denervation in resistant arterial hypertension. Ratsional'naja Farmakoterapija v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(3):274–279. In Russian].

55. Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Колунин Г. В., Жержова А. Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. Системные гипертензии. 2017;14(2):41–44. [Gapon LI, Mikova EV, Savel'eva NJu, Kolunin GV, Zherzhova AJu. Clinical efficiency of sympathetic renal denervation in patients with resistant arterial hypertension within 1-year follow-up. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2017;14(2):41–44. In Russian].

56. Шугушев З. Х., Максимкин Д. А., Рюмина А. С. Возможности лечения больных резистентной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018;15(2):14–22. [Shugushev ZH, Maksimkin DA, Rjumina AS. Opportunities for treatment of resistant hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2018;15(2):14–22. In Russian].

57. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А. и др. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2016;2:18–22. [Zyubanova IV, Mordovin VF, Fal'kovskaja AJu, Pekarskij SE, Ripp TM, Lichikaki VA et al. Dynamics of biochemistry parameters of vascular fibrosis after renal denervation in patients with resistant arterial hypertension. Sibirskij Meditsinskij Zhurnal = Siberian Medical Journal. 2016;2:18–22. In Russian].

Информация об авторах

Фальковская Алла Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Мордовин Виктор Федорович — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Ситкова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Манукян Мушег Айкович — ординатор отделения артериальных гипертензий ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Суслова Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Гусакова Анна Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии;

Рябова Тамара Ростиславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии.

Author information

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc Head, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tatiana M. Ripp, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Ekaterina S. Sitkova, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Valeria A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Musheg Manukyan, Assistant Doctor, Department of Hypertension, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tatiana E. Suslova, MD, PhD, Head of Department, Diagnostic Laboratory, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Anna M. Gusakova, MD, PhD, Researcher, Department of Diagnostic Laboratory, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute;

Tamara R. Ryabova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127

Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда

Е. С. Ситкова, В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп,
С. Е. Пекарский, Т. Р. Рябова, В. А. Личикаки,
А. Ю. Фальковская, О. В. Мочула,
В. Ю. Усов, А. Е. Баев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт кардиологии»
Томского национального исследовательского медицинского
центра Российской академии наук, Томск, Россия

Контактная информация:

Ситкова Екатерина Сергеевна,
ФГБНУ «НИИ кардиологии»
Томского НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111 а, г. Томск,
Россия, 634012.
Тел.: +7(3822)55–81–22.
E-mail: chekruzhova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.01.18 и принята к печати 05.12.18.

Резюме

Актуальность. Высокая распространенность кардиальных нарушений у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ) значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Наряду с изученной антигипертензивной эффективностью, кардиопротективный эффект ренальной денервации недостаточно изучен. **Цель исследования** — изучить динамику массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и объема повреждения миокарда после ренальной денервации и установить возможные связи изучаемых показателей со степенью снижения артериального давления (АД) после лечения. **Материалы и методы.** Ренальная денервация выполнена 84 пациентам с РАГ. Исходно, через 6 и 12 месяцев после лечения пациентам выполнены измерение «офисного» АД, суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. **Результаты.** При исходных значениях «офисного» АД $175,3 \pm 22,1 / 100,4 \pm 16,1$ мм рт. ст. после ренальной денервации отмечено его снижение через 6 месяцев на $-27,5 (-74,0; 12,0) / -14,2 (-39,4; 10,3)$ мм рт. ст. и к году наблюдения на $-31,6 (-78,7; 8,3) / -15,5 (-43,3; 10,2)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Динамика АД по СМАД составила $-13,0 (-45,2; 17,6) / -6 (-27,8; 8,9)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и $-14,3 (-52; 25) / -7,3 (-26; 15,0)$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) через 6 и 12 месяцев соответственно при исходных значениях $160,9 \pm 19,4 / 92,0 \pm 16,1$ мм рт. ст. По ЭхоКГ распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) исходно составила 84,5 %. У пациентов с исходной ГЛЖ статистически значимо снизилась ММЛЖ на 6,9 % ($p = 0,015$), индекс ММЛЖ на 5,5 % ($p = 0,020$). По данным МРТ, субэндокардиальное повреждение выявлено у 100 % больных при отсутствии атеросклероза коронарных артерий и регрессировало через 6 месяцев на 29 % ($p = 0,031$) и через 12 месяцев на 41,4 % ($p = 0,008$). ММЛЖ статистически значимо регрессировала через 12 месяцев на 18,3 % ($p = 0,008$). У нереспондеров также отмечено значимое снижение ММЛЖ через 6 месяцев после ренальной денервации ($p = 0,046$). Выявлена корреляция между выраженностью регресса субэндокардиального повреждения и снижением систолического АД через 12 месяцев после ренальной денервации ($p = 0,034$). Зависимости регресса ГЛЖ

от исходного уровня АД и его динамики после ренальной денервации выявлено не было. **Заключение.** Регресс ГЛЖ после ренальной денервации отмечен через год после вмешательства и не был связан с динамикой АД. Субэндокардиальное повреждение выявлено у 100 % больных и регрессировало уже через 6 месяцев после ренальной денервации. Выраженность его регресса была ассоциирована с антигипертензивным эффектом.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, кардиопротективный эффект, субэндокардиальное повреждение

Для цитирования: Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Личикаки В. А., Фальковская А. Ю., Мочула О. В., Усов В. Ю., Баев А. Е. Положительное влияние ренальной денервации на гипертрофию и субэндокардиальное повреждение миокарда. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):46–59. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59

Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage

E. S. Sitkova, V. F. Mordovin, T. M. Ripp,
S. E. Pekarskii, T. R. Ryabova, V. A. Lichikaki,
A. Yu. Falkovskaya, O. V. Mochula,
V. Yu. Usov, A. E. Baev
Cardiology Research Institute of the Tomsk National
Research Medical Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Ekaterina S. Sitkova,
Cardiology Research Institute
of the Tomsk National Research
Medical Center,
111a Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
Phone: +7(3822)55–81–22.
E-mail: chekruzhova@mail.ru

Received 10 January 2018;
accepted 5 December 2018.

Abstract

Background. The high prevalence of cardiac damage in resistant hypertensive patients significantly increases the risk of cardiovascular complications. Despite the antihypertensive efficacy of renal denervation (RDN), the cardioprotective effect has not been sufficiently studied. **Objective.** To study the changes in left ventricular mass (LVM) and volume of myocardial damage after the RDN and to detect a possible connection of the studied parameters with blood pressure (BP) reduction after RDN. **Design and methods.** RDN was applied to 84 patients with resistant hypertension. Initially, at 6 and 12 months after treatment, patients underwent the measurements of the “office” BP, 24-h BP, echocardiography and cardiac contrast-enhanced magnet-resistance tomography. **Results.** At baseline, “office” BP averaged $175,3 \pm 22,1 / 100,4 \pm 16,1$ mmHg and the prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) was 84,5 %. “Office” BP reduced significantly at 6 month by $-27,5 (-74,0; 12,0) / -14,2 (-39,4; 10,3)$ mmHg ($p < 0,001$), at 12 month by $-31,6 (-78,7; 8,3) / -15,5 (-43,3; 10,2)$ mmHg ($p < 0,001$). 24-h BP reduced significantly at 6 month by $-13,0 (-45,2; 17,6) / -6 (-27,8; 8,9)$ mmHg ($p < 0,001$), at 12 month by $-14,3 (-52; 25) / -7,3 (-26; 15,0)$ mmHg ($p < 0,001$). At 12 month after RDN LVM decreased by 6,9 % ($p = 0,015$), LV mass index by 5,5 % ($p = 0,020$). According to MR study, subendocardial damage was detected in 100 % of patients in the absence of coronary atherosclerosis. A volume of subendocardial damage significantly reduced by 29 % at 6 month ($p = 0,031$) and by 41,4 % at 12 months after RDN ($p = 0,008$). LVM reduced significantly by 18,3 % ($p = 0,008$). LVM also reduced significantly in non-responder’s group at 6 month after RDN ($p = 0,046$). The regression of subendocardial damage correlated with the change in systolic BP at 12 months after RDN ($p = 0,034$). There was no significant correlation between LVH regression and baseline

BP and its change after RDN. **Conclusions.** One year after RDN, LVH decreased independently from the BP change. Subendocardial damage was detected in 100 % patients, regressed at 6 months after RDN and correlated with the regression of systolic BP at 12 month after the RDN.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, cardioprotective efficiency, subendocardial damage

For citation: Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, Pekarskii SE, Ryabova TR, Lichikaki VA, Falkovskaya AY, Mochula OV, Usov VYu, Baev AE. Positive effects of renal denervation on left ventricular hypertrophy and subendocardial damage. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):46–59. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-46-59

Введение

Распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), несмотря на доказанную эффективность в этом отношении антигипертензивных препаратов, остается крайне высокой. Многоцентровой ретроспективный анализ показал, что у 55–75 % больных РАГ выявляются признаки ГЛЖ [1]. Определен самостоятельный вклад резистентного характера артериальной гипертензии (АГ) в четырехкратное повышение общего числа кардиоваскулярных событий (19,6 %), в том числе с летальными исходами в 8,3 % случаев [2].

Наряду с широкой распространенностью ГЛЖ неоспоримое влияние на прогноз имеет выявляемое у 45 % больных АГ снижение коронарного резерва, что имеет самостоятельное значение даже в условиях отсутствия исходной ГЛЖ [3] и изменений в крупных эпикардиальных артериях [4].

Имеется доказательная база неблагоприятного влияния ГЛЖ на тяжесть, обширность поражения и частоту неблагоприятных исходов при остром инфаркте миокарда [5, 6]. Эхокардиографические (ЭхоКГ) и электрокардиографические (ЭКГ) критерии ГЛЖ явились независимыми предикторами нарушения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [7], внезапной сердечной смерти, а также кардиоваскулярной смерти [8]. Исходя из вышесказанного, очевидно, что изучение кардиальных изменений у пациентов с РАГ представляется особенно важным.

Метаанализ исследований по изучению эффективности ренальной денервации явился основой доказательной базы по улучшению отдельных показателей ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), таких как масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и размеры левого предсердия, с нарастанием эффекта в период с 6-го по 12-й месяц после вмешательства [9–11]. Несмотря на это, доказательная база имеющихся исследований крайне мала, и рекомендовано активное изучение данного вопроса [12].

В связи с этим **целью** нашего исследования стало изучение динамики ММЛЖ и объема повреждения миокарда после ренальной денервации у пациентов с РАГ и установление возможной связи

изучаемых показателей со степенью снижения АД после лечения.

Материалы и методы

Исследование было одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии наук (ныне — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук) и выполнено на базе отделения артериальных гипертензий за счет средств финансирования Госзадания РАН «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты».

Объект исследования

Научный интерес представила когорта пациентов с резистентным характером АГ в возрасте 18–70 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании ($n = 84$). РАГ документирована по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), проведенного на фоне постоянного приема не менее 6 месяцев комбинированной антигипертензивной терапии тремя и более группами препаратов в максимально переносимых терапевтических дозах с обязательным включением диуретика. Среднее количество принимаемых препаратов до проведения ренальной денервации составило $3,95 \pm 0,99$, из которых 100 % — диуретики, 69 % — бета-блокаторы, 64 % — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 72,6 % — антагонисты кальциевых каналов, 34,5 % — антагонисты рецепторов ангиотензина II, 25 % — препараты центрального действия, 20,5 % — антагонисты альдостерона, 13,1 % — альфа-адреноблокаторы.

По данным СМАД, средние значения систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) в исходе наблюдения составили $160,9 \pm 19,4 / 92,0 \pm 16,1$ мм рт. ст., что и определило показание для вмешательства. Не включались пациенты

с симптоматическим характером АГ, атеросклерозом ствола почечной артерии на большом его протяжении, множественными почечными артериями при малом их диаметре, терминальными стадиями почечной недостаточности, анамнестическими указаниями на анафилактические реакции на рентгенконтрастные препараты, тяжелой сопутствующей патологией. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Стационарное обследование через 6 месяцев прошли 77 человек. Пятеро пациентов не вышли на контакт / отказались от госпитализации и дальнейшего наблюдения, 1 пациент погиб по причине, не связанной с основным заболеванием, 1 пациент не прибыл на госпитализацию по причине отдаленности проживания.

Через 12 месяцев на обследование прибыли 69 человек. Из 15 необследованных 2 умерли (один из них — от причин, не связанных с АГ, 2-й — после острого нарушения мозгового кровообращения), 13 пациентов не вышли на контакт / отказались от дальнейшего наблюдения.

Методы исследования

После включения в исследование осуществлялись плановые госпитализации пациентов в кардиологический стационар в соответствии с запланированными сроками. На этапах исследования пациентам было выполнено:

а) измерение «офисного» артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

б) СМАД при помощи системы неинвазивного автоматического контроля АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Для анализа отбирались те протоколы, в которых завершёнными считались не менее 80 % измерений. После устранения артефактов, обработки данных в анализе учитывались значения среднесуточного САД и ДАД, ЧСС.

При снижении САД на 10 мм рт. ст. или более после ренальной денервации относительно исходных показателей пациент был отнесен в группу респондеров, в противном случае — в группу нереспондеров.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель	Абсолютное количество	Процентное отношение
Всего больных	84	100
Мужчины/женщины	42/42	50/50
Возраст, годы	55,0 ± 9,1	
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	175,3 ± 22,1 / 100,4 ± 16,1	
Офисная ЧСС, уд/мин	71,1 ± 9,9	
24-ч САД/ДАД, мм рт. ст.	160,9 ± 19,4 / 92,0 ± 16,1	
24-ч ЧСС, уд/мин	68,1 ± 10,2	
СД 2-го типа	32	38,1
НТУ	14	16,7
Дислипидемия	70	83,3
Курение	32	38,1
ИМТ, кг/м ²	33,3 ± 5,9	
АО:		
Без ожирения;	5	6,0
Избыточная масса тела;	18	21,4
□ ожирение I степени;	37	44
□ ожирение II степени;	12	14,3
□ ожирение III степени.	12	14,3
ИБС как ассоциированное заболевание	18	21,4
ХСН как ассоциированное заболевание	19	22,6
ОНМК в анамнезе	15	17,9
ОИМ в анамнезе	6	7,1

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СД — сахарный диабет; НТУ — нарушение толерантности к углеводам; ИМТ — индекс массы тела; АО — абдоминальное ожирение; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

в) ЭхоКГ исследования на аппарате экспертного класса (EnVisor C HD, Philips) проводились в соответствии со стандартным протоколом [13]. ГЛЖ документировалась при ЭхоКГ-значениях индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$, а у мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$ [14].

г) Инвазивная коронароангиография (КАГ) по стандартной методике [15] с использованием феморального доступа на установке Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения) для диагностики коронарного атеросклероза.

д) Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ) с использованием гибридного однофотонного эмиссионного и рентгеновского компьютерного томографа Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA) для неинвазивного определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

е) МРТ сердца с отсроченным контрастированием выполнялась по стандартному протоколу на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System (Япония). Последовательно производилось исследование в T1-, T2-взвешенных режимах, а также кино-МРТ, контрастированная МРТ в режиме «Инверсия с восстановлением». Магнитно-резонансное исследование проводилось с синхронизацией по дыханию и ЭКГ на конец диастолы по длинной и короткой осям ЛЖ. Параметрами для исследования в T1-взвешенном режиме явились: TR = 420–570 мс, TE = 20 мс, толщина среза 7–8 мм, проведение записи в матрицу 256×192 вокселей с размером вокселя $0,2 \times 0,2 \times 2 \text{ мм}$, время инверсии в режиме обратного восстановления (TI) в режиме «Инверсия с восстановлением» в пределах 240–340 мс. Через 8–15 минут после болюсного внутривенного введения контрастного препарата-парамагнетика (Гадовист 0,5 ммоль/мл) в дозировке 0,1 мл/1 кг массы тела пациента проводилось исследование с отсроченным контрастированием в режиме «Инверсия с восстановлением». Изучению подвергались показатели: ММЛЖ, рассчитанная по формуле R. B. Devereux и N. Reichek [16], и объем включения контрастного препарата в стенку миокарда ЛЖ ($V_{\text{вкл.}}$).

Методика проведения ренальной денервации

Лечение осуществлялось в условиях рентгенооперационной. После обработки кожных покровов и местной инфильтрационной анестезии 0,5 % раствором новокаина трансфеморальным доступом осуществлялось введение катетера до просвета почечных артерий с последующим проведением их ангиографии. В исследовании было использовано

2 системы радиочастотной абляции, у которых один и тот же вид энергии — радиочастотное излучение в диапазоне 450–500 кГц, мощность воздействия (8 Вт), продолжительность воздействия (2 минуты), режим управления подачей энергии в зависимости от температуры контакта и аналогичные по форме платиновые концевые электроды, что гарантирует отсутствие принципиальных различий в электрофизиологических процессах. Были использованы зарегистрированные в РФ стандартная система для электрофизиологических вмешательств: катетер MarinR 5F с генератором АТАКР-II (54 пациента) и система ренальной денервации: катетер Symplicity Flex 4F с генератором SymplicityTM G2 (30 пациентов). Последовательно производилось нанесение 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевых электродов (50–60 °C). Процедура завершалась проведением контрольной ангиографии почечных артерий для исключения ранних послеоперационных осложнений и последующим наложением давящей повязки на место пункции бедренной артерии.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Тип распределения выборки определялся с использованием критерия Шапиро–Уилкса. При нормальном законе распределения показателей анализ основывался на t-критерии Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — на критерии Манна–Уитни. В случаях сравнительного анализа двух зависимых групп по аналогичному принципу прибегали к использованию параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрического метода (критерий знаков). Выполнен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена. При сравнении процентных соотношений применялся критерий согласия χ^2 . Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm sd$, где M — среднее арифметическое значение, sd — стандартное отклонение, Me и 95 % доверительный интервал (CI) и Me [LQ; UQ], где Me — медиана, а LQ и UQ — нижний и верхний квартиль соответственно.

Результаты

В динамике наблюдения документировано статистически значимое снижение как САД, так и ДАД, с достижением целевого «офисного» АД у 43,4 % больных. Средняя динамика значений «офисного» АД относительно исхода составила к 6 месяцам

–27,5 (–74,0; 12,0) / –14,2 (–39,4; 10,3) мм рт. ст. ($p < 0,001$) и к 12 месяцам наблюдения –31,6 (–78,7; 8,3) / –15,5 (–43,3; 10,2) мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис. 1). «Офисная» ЧСС снизилась значимо через 6 месяцев после лечения ($71,1 \pm 9,9$ и $66,9 \pm 9,9$ уд/мин, $p = 0,005$) с утратой статистически значимого уровня различий к окончанию наблюдения ($71,1 \pm 9,9$ и $68,3 \pm 10,1$ уд/мин, $p = 0,176$).

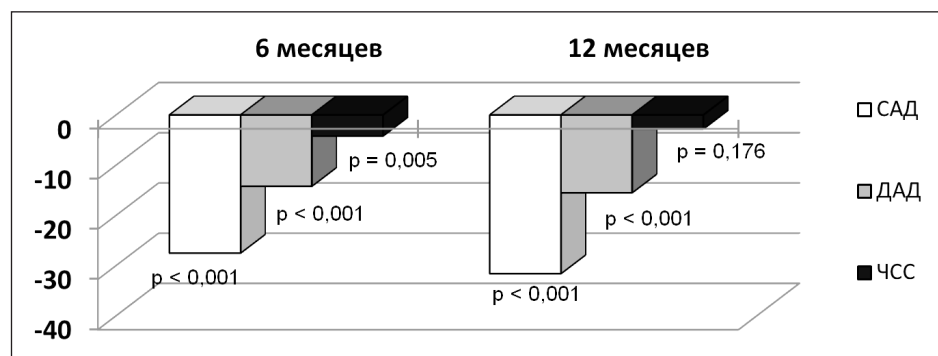
По данным СМАД, при исходном уровне среднесуточного АД $160,9 \pm 19,4 / 92,0 \pm 16,1$ мм рт. ст. динамика через 6 месяцев составила –13,0 (–45,2; 17,6) / –6 (–27,8; 8,9) мм рт. ст. ($p < 0,001$) и через 12 месяцев –14,3 (–52,25) / –7,3 (–26; 15,0) мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис. 2). Снижение ЧСС в сравнении с исходными значениями было статистически значимым на всех сроках наблюдения: через 6 месяцев $68,1 \pm 10,2$ и $66,3 \pm 10,0$ уд/мин ($p = 0,028$) и через 12 месяцев $68,1 \pm 10,2$ и $64,8 \pm 8,9$ уд/мин ($p = 0,004$).

Количество принимаемых на протяжении всего срока наблюдения препаратов значительно не из-

менилось и составило через 6 месяцев $3,95 \pm 1,05$ ($p = 0,72$) и через 12 месяцев $3,97 \pm 0,96$ ($p = 0,57$). Повышение доли пациентов, принимающих спиронолактон, через 1 год наблюдения связано с тем, что 15 человек, не прибывших для обследования, не принимали спиронолактон в исходе. Таким образом, через 1 год доля пациентов, принимающих антагонист альдостерона, возросла относительно обследованных 69 пациентов. Структура антигипертензивной терапии в динамике наблюдения представлена в таблице 2.

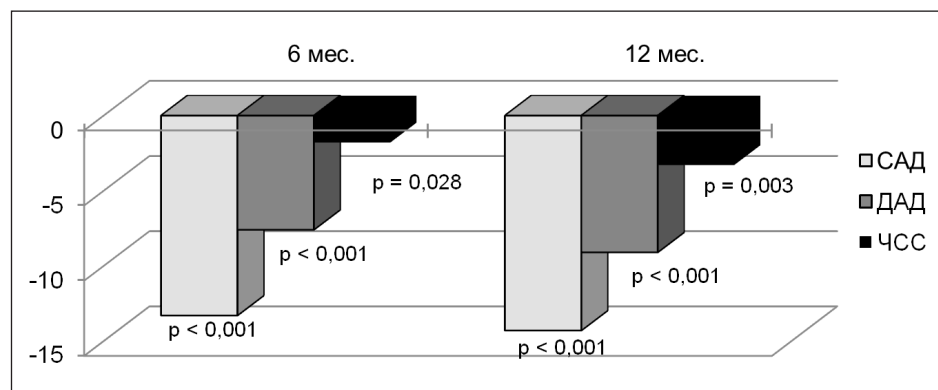
По результатам ЭхоКГ, признаки ГЛЖ до проведения ренальной денервации выявлены у 84,5%, из них 33 мужчины ($158,3 \pm 36,1$ г/м²) и 38 женщин ($124,2 \pm 24,6$ г/м²). У пациентов с исходной ГЛЖ ($n = 71$) через 1 год после ренальной денервации регистрируется статистически значимый регресс толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) ($14,6 \pm 2,7$ и $14,2 \pm 2,1$ мм, $p = 0,049$), ИММЛЖ ($138,2 \pm 34,7$ и $130,6 \pm 29,4$ г/м², $p = 0,020$) и ММЛЖ

Рисунок 1. Динамика «офисного» систолического артериального давления, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений за период наблюдения после ренальной денервации



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

Рисунок 2. Динамика суточного систолического артериального давления, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений за период наблюдения после ренальной денервации



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

Таблица 2

**СТРУКТУРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ
В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ**

Показатель	Исход, %	6 месяцев, %, p_1	12 месяцев, %, p_2
Бета-блокаторы	69	73,1, $p = 0,572$	73,5, $p = 0,545$
Диуретики	100	100	100
ИАПФ	64	64,1, $p = 0,981$	63,2, $p = 0,893$
АКК	72,6	69,2, $p = 0,635$	69,1, $p = 0,636$
АРА	34,5	34,6, $p = 0,990$	35,3, $p = 0,921$
Альфа-адреноблокаторы	13,1	8,9, $p = 0,404$	8,8, $p = 0,406$
Препараты центрального действия	25	23,1, $p = 0,775$	14,7, $p = 0,117$
Антагонисты альдостерона	20,5	25,6, $p = 0,161$	30,8, $p = 0,078$

Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонисты кальциевых каналов; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; p_1 — сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p_2 — сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями.

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ, НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ**

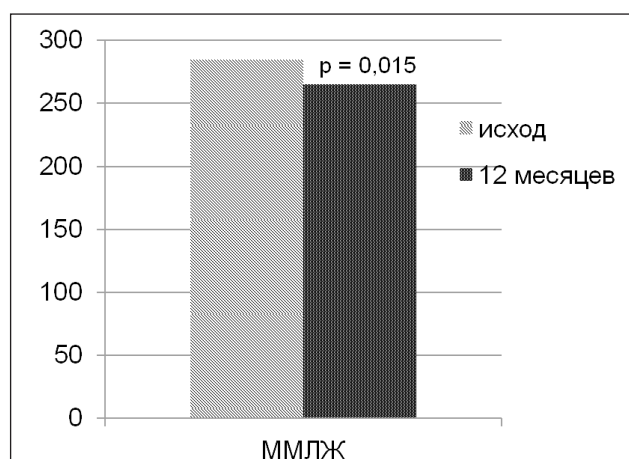
Показатель	Исход ($M \pm SD$)	6 месяцев, $n = 76$, $M \pm SD$, p_1	12 месяцев, $n = 68$, $M \pm SD$, p_2
ЛП, мм	42,1 $\pm$ 4,7	42,3 $\pm$ 5,7, $p = 0,639$	43,1 $\pm$ 4,7, $p = 0,007$
КДР, мм	48,0 $\pm$ 4,3	47,4 $\pm$ 3,9, $p = 0,265$	47,4 $\pm$ 4,7, $p = 0,263$
КСР, мм	30,4 $\pm$ 3,6	30,3 $\pm$ 3,2, $p = 0,780$	29,9 $\pm$ 3,4, $p = 0,198$
ФВ, %	66,4 $\pm$ 4,9	66,9 $\pm$ 5,9, $p = 0,393$	67,4 $\pm$ 6,0, $p = 0,191$
МЖП, мм	14,5 $\pm$ 2,7	14,3 $\pm$ 2,4, $p = 0,301$	14,1 $\pm$ 2,0, $p = 0,167$
ЗСЛЖ, мм	13,3 $\pm$ 2,2	13,1 $\pm$ 2,1, $p = 0,522$	13,2 $\pm$ 2,0, $p = 0,770$
ММЛЖ, г	277,0 $\pm$ 87,3	266,9 $\pm$ 75,1, $p = 0,387$	262,3 $\pm$ 65,6, $p = 0,091$
ИММЛЖ, г/м ²	133,2 $\pm$ 35,7	130,2 $\pm$ 34,5, $p = 0,679$	128,4 $\pm$ 28,4, $p = 0,209$

Примечание: ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; p_1 — сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p_2 — сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями.

(284,9 $\pm$ 90,0 и 265,3 $\pm$ 67,2 г, $p = 0,015$) (табл. 3) (рис. 3, 4, 5).

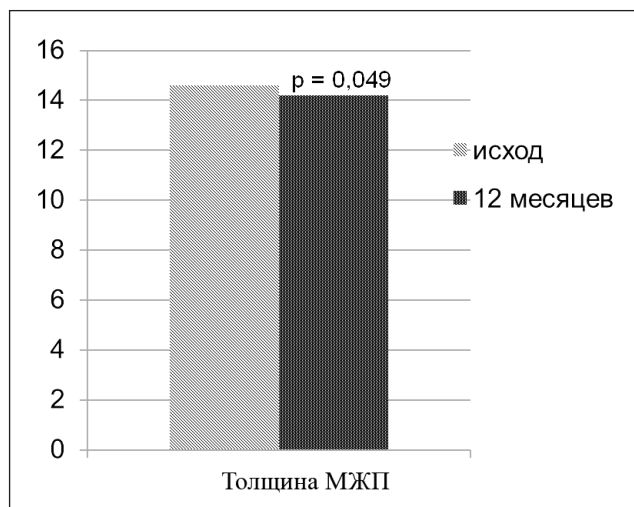
МРТ сердца с контрастным усилением была выполнена 35 пациентам. Предварительно пациентам было проведено исключение коронарного атеросклероза методом МСКТ или инвазивной КАГ. У пациентов отсутствовала клиника ишемической болезни сердца, не было анамнестических указаний на перенесенный инфаркт или воспалительные заболевания миокарда. Накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ было отмечено у 100 % обследованных в исходе наблюдения, при этом накопление охватывало не более 1/3 его толщины. Через 6 месяцев после ренальной денервации документировано статистически значимое снижение объема включения контрастного препарата в миокард, и данный по-

**Рисунок 3. Динамика массы миокарда
левого желудочка в группе
с исходной гипертрофией левого желудочка**



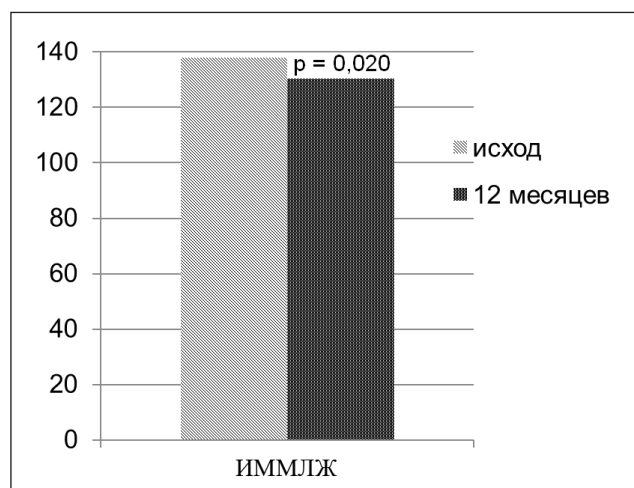
Примечание: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

Рисунок 4. Динамика толщины межжелудочковой перегородки в группе с исходной гипертрофией левого желудочка



Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка.

Рисунок 5. Динамика индекса массы миокарда левого желудочка в группе с исходной гипертрофией левого желудочка



Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

казатель продолжал прогрессивно уменьшаться вплоть до окончания наблюдения. Значимый регресс ГЛЖ удалось документировать через 1 год после лечения (табл. 4).

Важно, что регресс ММЛЖ по данным МРТ не был статистически связан с исходными значениями «офисного» САД ($p = 0,94$) и ДАД ($p = 0,84$), суточного САД ($p = 0,78$) и ДАД ($p = 0,68$), их динамикой к окончанию наблюдения ($p = 0,46$ для «офисного» САД, $p = 0,60$ для «офисного» ДАД; $p = 0,65$ для суточного САД, $p = 0,64$ для суточного ДАД). Аналогичные результаты получены при использовании в анализе значений ММЛЖ по данным ЭхоКГ: с исходными значениями «офисного» САД ($p = 0,82$) и ДАД ($p = 0,74$), суточного САД ($p = 0,89$) и ДАД ($p = 0,19$), их динамикой на этапах наблюдения ($p = 0,98$ для «офисного» САД, $p = 0,62$ для «офисного» ДАД; $p = 0,49$ для суточного САД, $p = 0,41$ для суточного ДАД).

Дополнительно анализ был проведен в группах нереспондеров и респондеров. Через 6 месяцев их количество составило 23,4% ($n = 18$) и 76,6% ($n = 59$) соответственно, а через 12 месяцев — 23,2% ($n = 16$) и 76,8% ($n = 53$). Клинически группы были сопоставимы по возрасту ($55,2 \pm 9,9$ и $55,0 \pm 9,1$ года, $p = 0,92$), исходному уровню суточного АД ($156,1 \pm 13,1 / 89,6 \pm 15,4$ и $162,5 \pm 21,3 / 93,3 \pm 16,5$ мм рт. ст., $p = 0,24$), объему антигипертензивной терапии (число препаратов: $3,7 \pm 0,9$ и $3,9 \pm 1,0$ соответственно, $p = 0,43$), ММЛЖ по ЭхоКГ ($269,1 \pm 82,8$ и $279,1 \pm 88,6$ г, $p = 0,68$) и МРТ ($296,2 [224,8; 357,6]$ и $208,2 [177,2; 295,2]$ г; $p = 0,15$) и объему включения контраста ($2,04 [1,33; 2,41]$ и $1,78 \text{ см}^3 [1,22; 3,52]$; $p = 0,89$).

В группе респондеров через 12 месяцев после проведения ренальной денервации отмечался отчетливый регресс ГЛЖ, который проявился в сокращении толщины МЖП ($14,6 \pm 2,7$ и $14,1 \pm 2,3$ мм, $p = 0,053$), а также регрессе ИММЛЖ ($139,0 \pm$

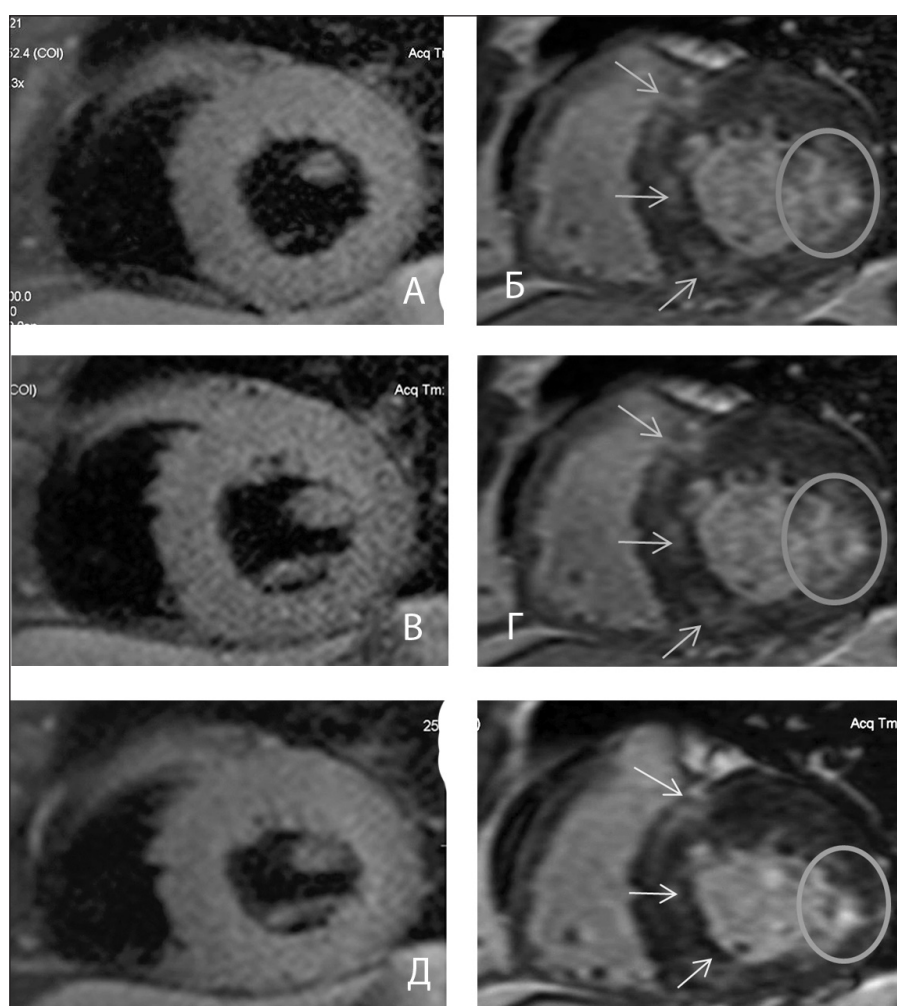
Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ МРТ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РЕЗИСТЕНТНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ, НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	Исход, $n = 35$, Me [LQ; UQ]	6 месяцев, $n = 33$, Me [LQ; UQ], p_1	12 месяцев, $n = 25$, Me [LQ; UQ], p_2
Объем включения парамагнетика, см^3	2,1 [1,3; 3,2]	1,49 [0,98–2,09], $p = 0,031$	1,23 [0,65–2,3], $p = 0,008$
ММЛЖ, г	224,8 [177,2; 300]	219,3 [182,0–290,0], $p = 0,164$	183,7 [157,7–241,3], $p = 0,008$

Примечание: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; p_1 — сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p_2 — сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями.

Рисунок 6. МРТ-изображения сердца, короткая ось, базальный отдел левого желудочка



Примечание: а, б — до ренальной денервации; в, г — через 6 месяцев после ренальной денервации; д, е — через 12 месяцев после ренальной денервации. а, в, д — представлено Т1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани, до контрастирования; б, г, е — представлены изображения в отсроченную фазу контрастирования (8–12 минут после внутривенного введения контрастного препарата), последовательность “Inversion recovery”. В области боковых, перегородочных и нижнего сегментов визуализируется отсроченное контрастирование.

Таблица 5

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА
С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ У НЕРЕСПОНДЕРОВ И РЕСПОНДЕРОВ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

	Показатель	Исход (Me [LQ; UQ])	6 месяцев (Me [LQ; UQ]), p_1	1 год (Me [LQ; UQ]), p_2
Нереспондеры	Vвкл., см ³	2,04 [1,33; 2,41]	1,49 [1,46; 1,8], $p = 0,225$	1,78 [1,23; 2,3], $p = 0,235$
	ММЛЖ, г	296,2 [224,8; 357,6]	241,3 [218,8; 290,4], $p = 0,046$	236,9 [202,5; 299,4], $p = 0,144$
Респондеры	Vвкл., см ³	1,99 [1,22; 3,52]	1,53 [0,98; 2,09], $p = 0,044$	0,86 [0,59; 2,93], $p = 0,052$
	ММЛЖ, г	201,9 [174,3; 295,2]	201,7 [176,8; 296], $p = 0,038$	174,8 [145,7; 228,0], $p = 0,034$

Примечание: Vвкл. — объем включения парамагнетика; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; p_1 — сравнительный анализ показателей через 6 месяцев с исходными значениями; p_2 — сравнительный анализ показателей через 12 месяцев с исходными значениями.

38,8 и $128,5 \pm 32,0$ г/м², $p = 0,007$) и ММЛЖ ($287,0 \pm 93,8$ и $261,4 \pm 72,1$ г, $p = 0,011$). В группе нереспондеров значимой динамики показателей достичь не удалось: толщина МЖП ($14,4 \pm 2,6$ и $14,3 \pm 1,4$ мм, $p = 0,837$) и ММЛЖ ($269,1 \pm 82,8$ и $268,8 \pm 56,3$ г, $p = 0,979$).

По данным МРТ сердца с контрастированием, в группе респондеров через 6 месяцев статически значимо снижаются и ММЛЖ, и объем включения контрастного препарата, с прогрессивным нарастанием эффекта до конца 1-го года после ренальной денервации. Примеры МР-изображения на этапах наблюдения представлены на рисунках 6 и 7. Вместе с тем у нереспондеров также отмечен значимый регресс ГЛЖ через 6 месяцев. К году наблюдения, несмотря на продолжающееся снижение медианы значений ММЛЖ, статистической значимости выявить не удалось из-за большого разброса величин

в группе, что требует дополнительного изучения (табл. 5) (рис. 8, 9).

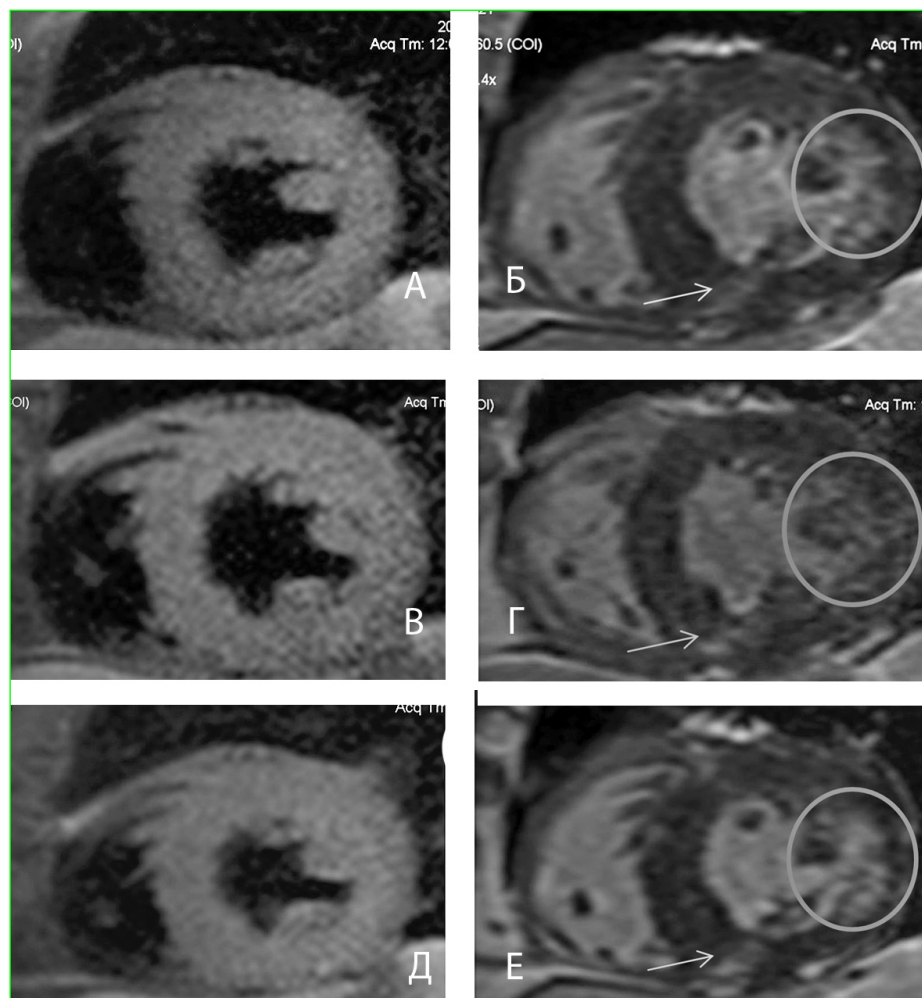
В группе респондеров установлена связь динамики «офисного» САД через 12 месяцев после ренальной денервации и регресса объема включения контраста в те же сроки ($r = -0,52$, $p = 0,034$).

Обсуждение

Результаты выполненного исследования позволяют документировать эффективность ренальной денервации не только в отношении АД у 76,8% больных, но и в отношении регресса ГЛЖ у 54,4% больных через год после вмешательства [17].

Важным и ранее неизученным представляется выявленный нами факт регресса ГЛЖ у нереспондеров. Известно, что среди механизмов формирования ГЛЖ одну из ведущих ролей играет активация симпатической нервной системы, что

Рисунок 7. МРТ-изображения сердца, короткая ось, средний отдел левого желудочка



Примечание: а, б — до ренальной денервации; в, г — через 6 месяцев после ренальной денервации; д, е — через 12 месяцев после ренальной денервации. а, в, д — представлено Т1-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани, до контрастирования; б, г, е — представлены изображения в отсроченную фазу контрастирования (8–12 минут после внутривенного введения контрастного препарата), последовательность “Inversion recovery”. В области боковых и нижнего сегментов визуализируется отсроченное контрастирование.

Рисунок 8. Динамика объема включения парамагнетика после ренальной денервации у нереспондеров и респондеров

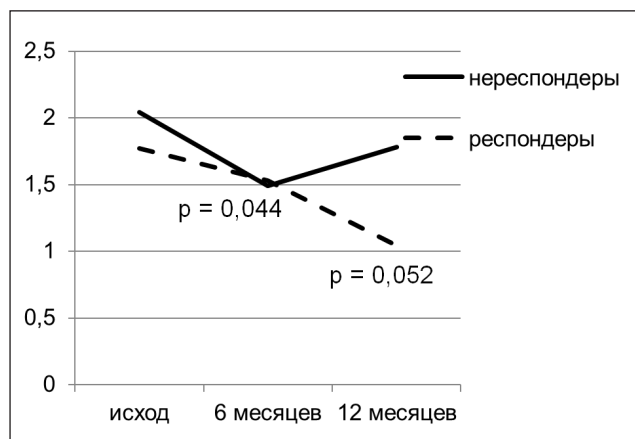
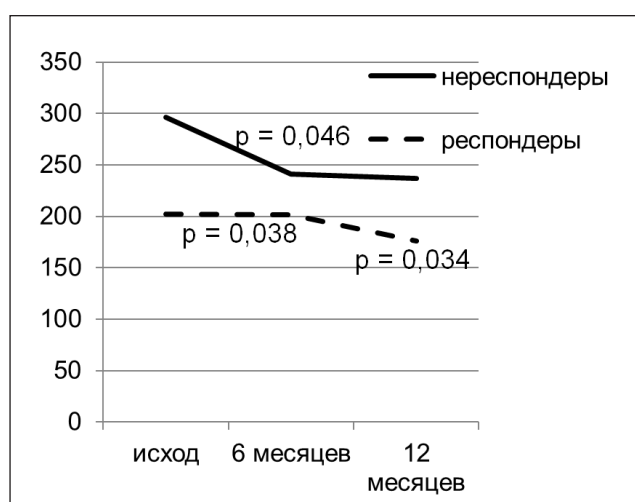


Рисунок 9. Динамика массы миокарда левого желудочка после ренальной денервации по данным МРТ сердца у нереспондеров и респондеров



опосредовано действием катехоламинов, как одних из основных гуморальных факторов роста кардиомиоцитов [18].

Последние исследования с использованием МРТ сердца способствовали получению дополнительных данных о связи уровня симпатической мышечной активности сердца с уровнем ИММЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ, что носило статистически значимый характер даже в отсутствие ГЛЖ [19]. Не меньшее значение в развитии АГ и органном поражении имеют механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [20], инсулин и инсулиноподобный фактор роста, а также компоненты иммуновоспалительной системы.

Безусловно, повышение АД является одним из ведущих механизмов, влияющих на ремоделирование сердца у больных АГ. Вместе с тем при

широко развитой фармакологической отрасли и изученных кардиальных эффектах и возможностях различных групп антигипертензивных препаратов даже при достижении целевых значений АД не во всех случаях удается достичь регресса ремоделирования ЛЖ. При существующей тесной корреляции уровня АД, ИММЛЖ и активности симпатической нервной системы кардиальные эффекты в ответ на снижение АД на фоне терапии являются разнонаправленными. Регресса ГЛЖ на фоне антигипертензивной монотерапии небивололом, амлодипином и метопрололом при нормализации АД удавалось достичь лишь в 41,7–51,5 % наблюдений [21]. Из этого следует, что снижение АД является не единственным механизмом, регулирующим процессы ремоделирования ЛЖ.

Полагаясь на доказанную роль вовлечения целого ряда механизмов в развитие ГЛЖ, отсутствие снижения АД в ответ на проведенное вмешательство не может быть единственным фактором, определяющим регресс кардиальных изменений после ренальной денервации. Наряду с лучшим регрессом ГЛЖ и объема повреждения миокарда после ренальной денервации у пациентов с повышенной вариабельностью АД [22], результаты ранних исследований с использованием иммуногистохимического анализа у спонтанно-гипертензивных крыс показали, что в механизмах регрессии ГЛЖ после ренальной денервации задействованы не только симпатoadреналовая система и уровень АД. Значение имеют и уровень экспрессии миокардиальных факторов некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), TLR-4 (ТОЛЛ-подобный рецептор 4). Данный факт был подтвержден при сравнительном динамическом наблюдении спонтанно-гипертензивных крыс с крысами группы контроля и Sham-группы. Уровень иммуновоспалительных цитокинов в группе спонтанно-гипертензивных крыс был выше, чем в группе контроля, и наряду с регрессом ГЛЖ значительно снизился после ренальной денервации по сравнению с крысами Sham-группы. Авторами исследования высказано предположение, что регресс ГЛЖ обусловлен не только снижением симпатикотонии под влиянием ренальной денервации и антигипертензивным ответом, но и подавлением активности иммуновоспалительных цитокинов [23].

Регресс ГЛЖ являет собой бесспорно положительный эффект ренальной денервации, позволяющий значительно снизить риск развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных. Этому есть гистологические обоснования, полученные в другом экспериментальном исследовании биоматериала гипертензивных крыс. Было отмечено значительное препятствие даль-

нейшим процессам фиброза и ремоделирования предсердий и желудочков под влиянием ренальной денервации. Более того, на клеточном уровне у спонтанно-гипертензивных крыс доказано влияние ренальной денервации на улучшение перфузии миокарда, которое опосредуется через блокаду G-протеинсвязывающего рецептора киназы кардиомиоцитов [24].

Выявленное нами у 100 % больных субэндокардиальное повреждение миокарда по данным МРТ сердца с контрастированием значительно регрессировало в объеме через 1 год после вмешательства. В генезе субэндокардиального повреждения задействован целый каскад факторов, влияющих на коронарный кровоток в условиях стойкой тяжелой АГ. Учитывая документированную в нашем исследовании проходимость коронарного русла и отсутствие значимой клапанной патологии, в понимании механизмов развития субэндокардиального повреждения следует обратиться к нормальной физиологии. Широко известно, что адекватность коронарного кровотока складывается из нескольких составляющих (помимо проходимости коронарных артерий и функции клапанов), ведущими среди которых являются перфузионное давление и общее сопротивление коронарных артерий, складывающееся преимущественно из сопротивления резистивных коронарных артерий, а не крупных эпикардиальных [25]. Сосуды малого диаметра, в данном случае интрамуральные артерии, артериолы и капилляры с диаметром просвета менее 500 мкм и составляющие 90–95 % от общей длины коронарного русла, вносят ведущий вклад в обеспечение адекватного коронарного кровотока [26] путем регуляции общего коронарного сопротивления [27].

Нарушение диастолической функции ЛЖ влечет за собой повышение конечно-диастолического давления с увеличенной преднагрузкой и повышение внутримиекардиального напряжения, что определяет уровень перфузионного давления. Учитывая большую уязвимость субэндокардиальной микроциркуляторной сети, возникновение нарушений коронарного кровотока и зон повреждения в условиях неуклонно растущей ММЛЖ неизбежно [28]. Неоспоримое значение в каскаде кардиального повреждения играет и снижение способности коронарных артерий к вазодилатации под влиянием нейрогуморальных, эндотелиальных и метаболических факторов. Немаловажную роль играют механизмы тканевой РААС, эндотелин и тромбоксан А₂, определяющие развитие гипертрофии мышечного слоя артерий, гиалиноза, артериолосклероза, что неуклонно ведет не только к сужению просвета сосудов, но и уменьшению их количества [29, 30].

Данные механизмы лежат в основе высокой встречаемости не только безболевых форм ишемии у пациентов с АГ, но и классического стенокардитического болевого синдрома. Кроме того, у пациентов с АГ и ГЛЖ в противопоставление лицам с АГ без ГЛЖ дополнительную опасность представляет повышение нижних границ диапазона перфузионного давления, в пределах которого происходит адекватная ауторегуляция коронарного кровотока [31].

Выявленный в нашем исследовании факт связи регресса объема субэндокардиального повреждения с выраженностью антигипертензивного эффекта после ренальной денервации, учитывая вышеупомянутые патофизиологические аспекты, представляется весьма оправданным. Снижение ММЛЖ наряду с регрессом АД у респондеров, безусловно, создает благоприятные условия для снижения внутримиекардиального напряжения, роста перфузионного давления и частичного восстановления кровотока в субэндокардиальных зонах.

Выводы

Таким образом, у пациентов после ренальной денервации отмечен значимый регресс кардиальных изменений, а именно:

1. Субэндокардиальное повреждение, выявляемое у 100 % больных, по данным МРТ сердца с контрастированием, убедительно регрессировало после ренальной денервации.
2. Выраженность регресса субэндокардиального повреждения коррелировала со степенью снижения САД.
3. Регресс ГЛЖ не был статистически связан с исходными значениями АД и его динамикой под влиянием выполненного лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4(6):319–324. doi:10.1016/j.jash.2010.10.003
2. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens.* 2014;16(9):471. doi:10.1007/s11906-014-0471-7
3. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(2):514–520. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90058-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90058-9)
4. Shen W, Cai X, Zhang D, Zhang X, Zheng A, Gong L. Abnormal coronary flow reserve in patients with angina pectoris and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Clin Med J.* 1996;109(5):376–380.

5. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, McGee D. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1980;45(2):326–330.
6. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation Research.* 1982;50(1):55–62. <https://doi.org/10.1161/01.RES.50.1.55>
7. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2207–2215. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.064
8. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1454–1459. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00407-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00407-0)
9. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Семке Г. В. и др. Кардиопротективные возможности ренальной денервации при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности. *Артериальная гипертензия.* 2014;20(6):559–567. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567 [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TP, Zlobina MV, Semke GV et al. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20 (6):559–567. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567. In Russian].
10. Lu D, Wang K, Liu Q, Wang S, Zhang Q, Shan Q. Reductions of left ventricular mass and atrial size following renal denervation: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(8):648–56. doi:10.1007/s00392-016-0964-2
11. Zhang X, Wu N, Yan W, Zhou C, Guo H. The effects of renal denervation on resistant hypertension patients: a meta-analysis. *Blood Press Monit.* 2016;21(4):206–214. doi:10.1097/MBP.0000000000000177
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. Guidelines 2018 ESC/ESH for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Hypertension.* 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi R, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc. Imaging.* 2015;16(3):233–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Guidelines 2013 ESH/ESC 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). *Hypertension.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
15. Gould KL. Quantification of coronary artery stenosis in vivo. *Circ Res.* 1985;57(3):341–353.
16. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613–618. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.55.4.613>
17. Kiuchi MG, Mion DJr, Graciano ML, de Queiroz Carreira MA, Kiuchi T, Chen S et al. Proof of concept study: Improvement of echocardiographic parameters after renal sympathetic denervation in CKD refractory hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2016;207:6–12. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.088
18. Laragh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease. *Am J Med.* 1988;84(3A):3–11.
19. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 2007;115(15):1999–2005. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668863
20. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation.* 2000;102(4):470–479. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.4.470>
21. Вайдья Р. Структурно-функциональные изменения левого желудочка у больных артериальной гипертензией при эффективной антигипертензивной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2004. 20 с. [Vaid'ya R. Structural and functional changes of left ventricular in patients with arterial hypertension and effective antihypertensive treatment. PhD thesis. Veliky Novgorod, 2004. 20 p. In Russian].
22. Ситкова Е. С., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Рябова Т. Р. и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(2):9–15. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15> [Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Falkovskaya AY, Ryabova TR et al. Blood pressure variability as a factor of better cardioprotective efficacy of renal denervation. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(2):9–15. In Russian].
23. Jiang W, Tan L, Guo Y, Li X, Tang X, Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir Bras.* 2012;27(11):815–820. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502012001100012>
24. Polhemus DJ, Gao J, Scarborough AL, Trivedi R, McDonough KH, Goodchild TT et al. Radiofrequency renal denervation protects the ischemic heart via inhibition of GRK2 and increased nitric oxide signaling. *Circ Res.* 2016;119(3):470–480. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308278>
25. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):775–783. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90273-R](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90273-R)
26. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;7(5):1140–1149. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80236-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80236-4)
27. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res.* 1996;32(4):668–678.
28. Rabkin SW. Considerations in understanding the coronary blood flow- left ventricular mass relationship in patients with hypertension. *Curr Cardio Rev.* 2017;13(1):75–83. doi:10.2174/1573397112666160909093642
29. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):528–534. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90620-5](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90620-5)
30. Копылов Ф. Ю., Иванов Г. Г., Дворников В. Е. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика, прогноз. *Вестник РУДН.* 2002;3:106–130. [Kopilov FU, Ivanov GG, Dvornikov VE. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, prognosis. *Vestnik RUDN = RUDN Journal of Public Administration.* 2002;3:106–130. In Russian].
31. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbicocchi F, Guazzi M, Loaldi A et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation.* 1991;83(3):845–853. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.3.845>

Информация об авторах

Ситкова Екатерина Сергеевна — научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: chekruzhova@mail.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru;

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru;

Рябова Тамара Ростиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: rrtom@mail.ru;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Фальковская Алла Юрьевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Мочула Ольга Витальевна — младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: mochula.olga@gmail.com;

Усов Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН, e-mail: ussov1962@yandex.ru;

Баев Андрей Евгеньевич — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН.

Author information

Ekaterina S. Sitkova, MD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: chekruzhova@mail.ru;

Viktor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: mordovin@cardio.tsu.ru;

Tatyana M. Ripp, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mails: ripp@cardio-tomsk.ru, ripp@mail.ru;

Stanislav E. Pekarskii, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru;

Tamara R. Ryabova, MD, PhD, Researcher, Department of Ultrasound and Functional Diagnostic, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: rrtom@mail.ru;

Valeria A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, Researcher, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Olga V. Mochula, MD, Junior Researcher, Department of X-ray and Tomography Diagnostic Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: mochula.olga@gmail.com;

Viktor Yu. Usov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of X-ray and Tomography Diagnostic Methods, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, e-mail: ussov1962@yandex.ru;

Andrey E. Baev, MD, Head, Department of X-ray Diagnostic Methods of Treatment, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.

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

Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин

М. И. Москаленко¹, И. В. Пономаренко¹,
А. В. Полоников², М. И. Чурносков¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:
Москаленко Мария Ивановна,
НИУ «БелГУ»,
ул. Победы, д. 85, Белгород,
Россия, 308015.
Тел.: +7(4722)30–12–11.
E-mail: Mariam31011989@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
17.07.18 и принята к печати 12.12.18.

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных локусов rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* с развитием артериальной гипертензии (АГ) у женщин Центрального Черноземья России. **Материалы и методы.** Проведено исследование 584 женщин: 375 больных АГ и 209 лиц контрольной группы. Анализ полиморфных локусов металлопротеиназ проводили с помощью real-time полимеразно-цепной реакции методом TaqMan-зондов. Статистический анализ осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Предикторное значение несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) оценивали с помощью программы Sorting Tolerant From Intolerant (<http://sift.jcvi.org>), регуляторный потенциал анализировали с использованием программного обеспечения HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). Влияние полиморфных локусов на экспрессию генов определяли по данным проекта Genotype-Tissue Expression (<http://www.gtexportal.org>). **Результаты.** Установлены значимые ассоциации локуса rs652438 *MMP12* с возникновением АГ у женщин. Полиморфный вариант G (отношение шансов (ОШ) = 1,86, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,02–3,45, $p = 0,04$) и генотип GA (ОШ = 2,04, 95 % ДИ = 1,06–3,98, $p = 0,03$) rs652438 ассоциированы с высоким риском развития АГ у их носителей. Установлен протективный эффект генотипа AA rs652438 в отношении риска возникновения АГ (ОШ = 0,50, 95 % ДИ = 0,26–0,95, $p = 0,03$). Высказано предположение, что в основе выявленных ассоциаций лежат эпигенетические эффекты rs652438 *MMP12*. Локус является несинонимичным (SIFT Score = 0,01), расположен в области модифицированных белков-гистонов, маркирующих промоторы (H3K9 ac) и энхансеры (H3K4me1, H3K27 ac), а также находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 = 0,95$) с ОНП, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

Polymorphic locus rs652438 of the *MMP12* gene is associated with the development of hypertension in women

M. I. Moskalenko¹, I. V. Ponomarenko¹,
A. V. Polonikov², M. I. Churnosov¹

¹ Belgorod State National Research University,
Belgorod, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Maria I. Moskalenko,
Belgorod State National
Research University,
85 Pobedy street, Belgorod,
308015 Russia.
Phone: +7(4722)30-12-11.
E-mail: Mariam31011989@yandex.ru

Received 17 July 2018;
accepted 12 December 2018.

Abstract

Objective. To study the association of polymorphic loci rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* with the development of arterial hypertension (HTN) in women of the Central Chernozem Region of Russia. **Design and methods.** A total of 584 women were examined: 375 HTN patients and 209 controls. Analysis of the polymorphic loci of metalloproteinases was performed using real-time polymerase-chain reaction (PCR). Statistical analysis was carried out using software “STATISTICA for Windows 10.0”. The predictive value of the non-synonymous single nucleotide polymorphism (SNP) was estimated using the Sorting Tolerant From Intolerant software (<http://sift.jcvi.org/>). The regulatory potential of polymorphic loci was analyzed in the HaploReg software (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). The effect of SNP on gene expression was studied using the data of the Genotype-Tissue Expression project (<http://www.gtexportal.org/>). **Results.** We found an association of the locus rs652438 *MMP12* with the occurrence of HTN in women. Polymorphic variant G (odds ratio (OR) = 1,86, 95 % confidence interval (CI) = 1,02–3,45, $p = 0,04$) and genotype GA (OR = 2,04, 95 % CI = 1,06–3,98, $p = 0,03$) of rs652438 are associated with the high risk of HTN development. The genotype AA rs652438 demonstrates a protective effect regarding the risk of HTN occurrence (OR = 0,50, 95 % CI = 0,26–0,95, $p = 0,03$). We assume that the epigenetic effects of rs652438 *MMP12* underlie the identified associations. The locus rs652438 *MMP12* is nsSNP and has a SIFT Score = 0,01. This polymorphism is located in histones region marking promoters (H3K9 ac) and enhancers (H3K4me1, H3K27 ac). The locus is in linkage disequilibrium ($r^2 = 0,95$) with SNP that affect the expression level of the *MMP12* gene.

Key words: hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism

For citation: Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs652438 of the *MMP12* gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается острой проблемой современного здравоохранения ввиду широкой распространенности и наличия серьезных осложнений [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, повышенные значения артериаль-

ного давления (АД) регистрируются у 43,5 % россиян, при этом в возрастной группе от 40 до 60 лет 2/3 всех больных АГ составляют женщины [3, 4].

АГ характеризуется существенным вкладом в ее развитие генетических факторов — от 20 до 55 % в разных этнических группах [5]. В связи с этим

проведено значительное количество исследований, посвященных выявлению ассоциаций между полиморфными вариантами различных генов и риском развития АГ [6–10]. Одним из потенциальных генетических факторов риска является полиморфизм матриксных металлопротеиназ (ММП) [11]. По данным The Human Gene Database, гены ММП кодируют Zn-зависимые протеазы, отвечающие за деградацию компонентов внеклеточного матрикса, вазоактивных медиаторов и молекул, участвующих в клеточной сигнализации (<http://www.genecards.org/>). Мателлопротеиназы играют ключевую роль в сосудистом ремоделировании, что имеет существенное значение в этиопатогенезе АГ [12]. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния полиморфных вариантов генов ММП на восприимчивость к данному заболеванию.

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных локусов rs243865 ММП2, rs17577 ММП9, rs652438 ММП12 с развитием АГ у женщин Центрального Черноземья России.

Материалы и методы

В исследование включены 584 женщины: 375 больных АГ и 209 лиц контрольной группы. Пациентки с АГ включались в исследование только после подтверждения соответствующего диагноза при помощи лабораторно-инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с диагностическими рекомендациями ВНОК [2]. Критерии включения в группу больных с АГ: 1) систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.; 2) отсутствие у респондента симптоматических и вторичных гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критерии включения в контрольную группу: 1) систолическое АД < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД < 90 мм рт. ст.; 2) отсутствие в анамнезе аутоиммунных, онкологических заболеваний, метаболического синдрома. В группы для исследования включались русские женщины, уроженки Центрального Черноземья России [13], не состоящие между собой в родстве. Формирование исследуемых выборок проводилось с 2013 по 2016 год на базе кардиологического отделения ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Группы больных АГ и контроля были сопоставимы по возрасту ($58,80 \pm 9,64$ и $58,17 \pm 9,30$ года соответственно) по U-критерию Манна–Уитни ($p = 0,43$). Проведение исследования осуществлялось Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение настоящего исследования получено от всех женщин.

Всем пациенткам с АГ и женщинам группы контроля проводилось генотипирование трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs243865 ММП2, rs17577 ММП9 и rs652438 ММП12. Данные маркеры выбраны для исследования согласно представленным ранее критериям [14] в связи с их значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов (согласно базе данных HaploReg (v.4.1.) <http://archive.broadinstitute.org/>).

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из образцов венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфных локусов ММП осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad Laboratories, Inc., US) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия).

Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому по уравнению Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 . Частоты аллелей и генотипов в исследуемых выборках больных и контроля анализировали в таблицах сопряженности 2×2 с помощью χ^2 -критерия с поправкой Йетса на непрерывность. Расчеты осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Направленность ассоциаций полиморфных локусов с развитием АГ оценивали по показателю отношения шансов (ОШ) и его 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ).

Определение и оценку предикторного значения несинонимичных полиморфных локусов (ОНП) проводили с помощью программного обеспечения SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>). Регуляторный потенциал полиморфных маркеров анализировали с использованием программы HaploReg (v4.1) () [15]. Влияние полиморфизма на экспрессию генов (*cis*-eQTL) оценивали по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [16]. Анализировались данные с $p < 8 \times 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$. Характер связи аллельных вариантов ОНП с транскрипционной активностью генов определяли по коэффициенту линейной регрессии (β), характеризующему изменение нормализованного показателя экспрессии гена на один полиморфный вариант (<http://www.gtexportal.org/>).

Результаты

Наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга для всех изученных полиморфных локусов ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов rs243865 ММП2, rs17577 ММП9, rs652438 ММП12 среди больных АГ и женщин

группы контроля приведены в таблице. Установлены значимые ассоциации с возникновением заболевания полиморфного локуса rs652438 *MMP12*. Выявлено, что частота полиморфного варианта G rs652438 среди женщин с АГ в 1,81 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ = 1,86, $p = 0,04$). Также установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа GA в группе пациенток с АГ ($p = 0,03$), таким образом, носительство даже одного аллеля G по локусу rs652438 *MMP12* повышает риск развития заболевания у его носителей (ОШ = 2,04). Частота генотипа AA по анализируемому локусу, напротив, выше в группе здоровых женщин ($p = 0,05$), по сравнению с больными АГ, этот генотип оказывает протективный эффект в отношении развития АГ (ОШ = 0,50). При анализе вовлеченности в развитие АГ полиморфных локусов rs243865 *MMP2* и rs17577 *MMP9* значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Нами выявлены ассоциации однонуклеотидного полиморфизма металлопротеиназы 12 с развитием АГ у женщин. Половой диморфизм в ассоциациях полиморфизмов *MMP* с возникновением АГ показаны в работах Е. Giannakos и соавторов (2016) и Т. Djuric и соавторов (2005) [17, 18]. Следует от-

метить, что в ряде исследований показаны половые различия в вовлеченности генов-кандидатов в формирование и других мультифакториальных заболеваний, таких как инсульт, инфаркт и другие [19–21].

Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* является несинонимичным ОНП (<http://sift.jcvi.org/>) и определяет замену аспарагина на серин в позиции (Asn357Ser) в экзоне 8 гена *MMP12* (11q22.3). Данная аминокислотная замена имеет SIFT Score = 0,01, что характеризует ее предикторное значение как “DELETTERIOUS” (SIFT Score $\leq 0,05$). Согласно данным литературы, замена Asn357Ser сопровождается изменением конформации полипептида и ведет к снижению функциональной активности фермента [22]. С помощью онлайн-сервиса HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* расположен в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры (H3K4me1) в мезенхимальных стволовых клетках, адипоцитах, гладкой и скелетной мускулатуре, а также «активные» энхансеры (H3K27 ac) и промоторы (H3K9 ac) в аорте, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и другом (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). При анализе *in silico* нами установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs652438 гена *MMP12* находится

Таблица

ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Локус	Аллели, генотипы	Больные АГ (n = 375) абс. (%)	Контрольная группа (n = 209) абс. (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
rs17577 <i>MMP9</i>	A	143 (19,32%)	89 (21,61%)	0,87 (0,63–1,18)	0,40
	G	597 (80,68%)	323 (78,39%)	1,15 (0,84–1,56)	
	AA	10 (2,70%)	9 (4,37%)	0,84 (0,31–2,30)	0,89
	AG	123 (33,24%)	71 (34,47%)	0,95 (0,65–1,37)	0,84
	GG	237 (64,05%)	126 (61,16%)	1,13 (0,78–1,63)	0,55
rs243865 <i>MMP2</i>	C	577 (76,93%)	328 (78,85%)	0,89 (0,66–1,21)	0,50
	T	173 (23,07%)	88 (21,15%)	1,11 (0,83–1,51)	
	CC	227 (60,53%)	131 (62,98%)	0,90 (0,63–1,30)	0,62
	CT	123 (32,80%)	66 (31,73%)	1,05 (0,72–1,53)	0,86
	TT	25 (6,67%)	11 (5,29%)	1,28 (0,59–2,83)	0,63
rs652438 <i>MMP12</i>	G	52 (6,97%)	16 (3,86%)	1,86 (1,02–3,45)	0,04*
	A	694 (93,03%)	398 (96,14%)	0,54 (0,29–0,98)	
	GG	2 (0,54%)	1 (0,48%)	1,11 (0,08–3,67)	0,99
	GA	48 (12,87%)	14 (6,76%)	2,04 (1,06–3,98)	0,03*
	AA	323 (86,59%)	192 (92,76%)	0,50 (0,26–0,95)	0,03*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости; * — значимые различия.

в сильном неравновесии по сцеплению ($r^2 = 0,95$) с локусами, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12* в селезенке: rs476391 ($p < 1,4 \times 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$), rs662028 ($p < 1,6 \times 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$), rs74926032 ($p < 1,7 \times 10^{-7}$, $FDR \leq 0,05$) (<http://www.gtexportal.org/>). Выявленные эпигенетические эффекты могут быть медико-биологической основой вовлеченности в развитие АГ rs652438 гена *MMP12*.

По данным базы GeneCards, этот ген кодирует фермент матриксную металлопротеиназу 12 (эластаза макрофагов), который обладает высокой эластолитической активностью и отвечает за деградацию фибронектина, ламинина, витронектина, коллагена IV типа и гепарансульфата. Эластаза макрофагов участвует в эмбриогенезе, ангиогенезе, процессах воспаления, ремоделирования и регенерации [22]. Согласно литературным данным, изменение экспрессии *MMP12* сопровождается нарушением артериального ремоделирования и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Обнаруженные в данной работе ассоциации полиморфного локуса rs652438 с восприимчивостью к АГ согласуются с медико-биологическими эффектами фермента, кодируемого геном *MMP12*, и другими ассоциативными исследованиями. В работе S. Jorgmsjo и соавторов (2000) установлено, что полиморфный вариант А по локусу rs652438 модулирует аффинность связывания с транскрипционными факторами и ассоциирован с повышенной экспрессией гена *MMP12* [24]. Показано, что ОНП rs652438 вовлечен в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: ишемического инсульта на фоне АГ у населения Европы (ОШ = 2,54, $p = 0,004$) и Африки (ОШ = 5,77, $p = 0,0001$) [25], ишемической болезни сердца у больных АГ у американского населения (ОШ = 2,47, $p = 0,01$) [26], а также аневризмы аорты у итальянского населения (ОШ = 2,8, $p = 0,008$) [27].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимой роли полиморфного локуса rs652438 гена *MMP12* в возникновении АГ у женщин. Установлено, что аллель G и генотип АГ являются факторами риска развития АГ (ОШ = 1,86 и ОШ = 2,04, соответственно), а генотип АА оказывает протективное действие на формирование заболевания (ОШ = 0,50). Полиморфный локус rs652438 *MMP12* является несинонимичным (Asn357Ser, 11q22.3) и имеет значимый регуляторный потенциал — расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, а также сцеплен с ОНП, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12*. Эти данные подтверждают положение

о вовлеченности матриксных металлопротеиназ в процессы артериального ремоделирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Бритов А. Н., Поздняков Ю. М. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):57. [Britov AN, Pozdnyakov YM. Cardiovascular prevention. National recommendations. VNOK. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 10(6):57. In Russian].
3. Чазова И. Е., Беленков Ю. Н., от имени исследовательской группы. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения АД (РОСА). *Consilium Medicum* (прил.) 2004;6(2):18–23. [Chazova IE, Belenkov JuN, on behalf of investigators. From idea to clinical practice: first results of Russian National Study of optimal decreasing of blood pressure (ROSA). *Consilium Medicum* (Suppl.) 2004;6(2):18–23. In Russian].
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
5. Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk. *FP Essent*. 2014;421:11–15.
6. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, Sirotina S, Bocharova A, Vagaytseva K et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxigenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):306–311. doi:10.1080/10641963.2016.1246562
7. Guo S, Chen W, Yang Y, Yang Z, Cao M. Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(10):924–929. doi:10.1016/j.hlc.2014.02.016
8. Wang X, Sun Q, Huang Y, Hu Y, Tang J, Lin Y et al. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(3):340–344. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.03.020
9. Chen YL, Li TJ, Hao Y, Wu BG, Li H, Geng N et al. Association of rs2271037 and rs3749585 polymorphisms in CORIN with susceptibility to hypertension in a Chinese Han population: a case-control study. *Gene*. 2018;20(651):79–85. doi:10.1016/j.gene.2018.01.080
10. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: a meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):175–182. doi:10.1080/10641963.2016.1235177
11. Москаленко М. И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина

и фармация. 2018;4(1):53–69 doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 [Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(1):53–69. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 In Russian].

12. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Sakowicz B, Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochemical Genetics*. 2013;51(3–4):230–242. doi:10.1007/s10528-012-9558-5

13. Рудых Н. А., Сиротина С. С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015;4(3):72–79. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 [Rudyh NA, Sirotina SS. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region. *Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2015;4(3):72–79. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 In Russian].

14. Пономаренко И. В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40–54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 [Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for analysis of associations in genetic-epidemiological researches. *Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40–54. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 In Russian].

15. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):877–881. doi:10.1093/nar/gkv1340

16. The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204–213. doi:10.1038/nature24277

17. Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, Fogarassyova M, Barancik M, Radosinska J. Changes in activities of circulating MMP-2 and MMP-9 in patients suffering from heart failure in relation to gender, hypertension and treatment: a cross-sectional study. *Physiol Res*. 2016;19(65):149–52.

18. Djuric T, Zivkovic M, Stankovic A, Mecanin S, Alavantic D. Endothelial NOS G894 T and MMP-3 5A/6A gene polymorphisms and hypertension in Serbian population. *J Clin Lab Anal*. 2005;19(6):241–246. doi:10.1002/jcla.20085

19. Alehagen U, Olsen RS, Lanne T, Matussek A, Wagsater D. PDGF-D gene polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *BMC Medical Genetics*. 2016;17(1):62. doi:10.1186/s12881-016-0325-z

20. Gammelmark A, Nielsen MS, Lundbye-Christensen S, Tjonneland A, Schmidt EB, Overvad K. Common polymorphisms in the 5-lipoxygenase pathway and risk of incident myocardial infarction: a Danish case-cohort study. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167217. doi:10.1371/journal.pone.0167217

21. Азарова Ю. Э., Клесова Е. Ю., Конопля А. И., Полоников А. В. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2-го типа у жителей Курской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):39–52 doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52 [Azarova YE, Klyosova EY, Konoplya AI, Polonikov AV. The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population. *Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):39–52. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52 In Russian].

22. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323

23. Song Y, Xie Y, Liu F, Zhao C, Yu R, Ban S et al. Expression of matrix metalloproteinase-12 in aortic dissection. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:34. doi:10.1186/1471-2261-13-34

24. Jormsjo S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res*. 2000;86(9):998–1003. doi:10.1161/01.RES.86.9.998

25. Zhang G, Li W, Guo Y, Li D, Liu Y, Xu S. MMP Gene polymorphisms, MMP-1 –1607 1G/2G, –519 A/G, and MMP-12 –82 A/G, and ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(1):140–152. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.021

26. Lynch AI, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leisencker-Foster C et al. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of CHD among those randomized to antihypertensive treatment: The GenHAT Study. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(5):355–366. doi:10.1097/FPC.0b013e3283516ff8

27. Fiotti N, Calvagna C, Sgorlon G, Altamura N, Pitacco P, Zamolo F et al. Multiple sites of vascular dilation or aneurysmal disease and matrix metalloproteinase genetic variants in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(6):1727–1735. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.047

Информация об авторах

Москаленко Мария Ивановна — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ»;

Пономаренко Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ»;

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ;

Чурносов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ».

Author information

Maria I. Moskalenko, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University;

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University;

Alexey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331:УДК 616.61

Оценка суточного профиля артериального давления и суточной динамики показателей сосудистой жесткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

И. Е. Минюхина¹, Е. А. Праскурничий²

¹ Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Минюхина Ирина Евгеньевна,
ФБУЗ «Приволжский окружной
медицинский центр» ФМБА России,
Нижне-Волжская наб., д. 2, Нижний
Новгород, Россия, 603001.
E-mail: ofd@pomc.ru

Статья поступила в редакцию
30.08.18 и принята к печати 02.02.19.

Резюме

Цель исследования — изучить изменения суточной сосудистой жесткости (СЖ) у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) и возможность использования суточного сосудистого индекса времени нормальной скорости пульсовой волны в аорте — PTIN (Pulse Time Index of Norm — процент времени мониторирования, в течение которого скорость пульсовой волны в аорте (СПВао) не превышает 10 м/с) для прогнозирования течения артериальной гипертензии (АГ) после трансплантации почек (ТП). **Методика.** Обследовано 158 человек, разделенных на 4 сопоставимые по возрасту группы: получающие программный гемодиализ (ПГ), пациенты после ТП, больные эссенциальной АГ и здоровые добровольцы. Всем проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) с оценкой суточных показателей СЖ и центрального АД. 27 пациентам из группы ПГ исследования были повторно выполнены через 1 неделю и 6 месяцев после операции ТП. **Результаты.** У пациентов с тХБП по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ были значимо выше значения СПВао, средненочного центрального АД и ниже индекс PTIN. Наиболее наглядные различия были выявлены в значениях PTIN. У 27 пациентов после операции ТП через неделю средние по группе значения PTIN снизились, а через 6 месяцев вновь повысились. При более подробном изучении динамики PTIN было выявлено, что пациенты с более высоким значением PTIN до ТП имели более высокий его рост через 6 месяцев после ТП. С помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение PTIN на уровне 45 % до операции, которое позволяло прогнозировать динамику этого показателя с чувствительностью 69 % и специфичностью 76 %, площадь под кривой (AUC) составила 0,65. У пациентов с PTIN $\geq 45\%$ до ТП в дальнейшем отмечался больший прирост этого индекса и более благоприятное течение АГ. **Заключение.** У больных с тХБП по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ регистрируется более выраженное повышение суточной СЖ и средненочного центрального АД. Наиболее значимо изменения сосудистой жесткости отражает суточный индекс PTIN, значения которого до ТП на этапе ПГ позволяют прогнозировать течение АГ после операции ТП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, скорость пульсовой волны, 24-часовое мониторирование артериального давления, PTIN

Для цитирования: Минюхина И. Е., Праскурничий Е. А. Оценка суточного профиля артериального давления и суточной динамики показателей сосудистой жесткости у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):66–73. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-66-73

Assessment of the 24-hour profile of blood pressure and arterial stiffness in patients with end-stage renal disease

I. E. Minyukhina¹, E. A. Praskurnichiy²

¹ Volga District Medical Center, Nizhniy Novgorod, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author:

Irina E. Minyukhina,
Volga District Medical Center,
2 Nizhnevolzhskaya emb., Nizhniy
Novgorod, 603950 Russia.
E-mail: ofd@pomc.ru

Received 30 August 2018;
accepted 02 February 2019.

Abstract

Objective. The purpose of our study was to research specific features the daily changes of the vascular stiffness (VS) in patients with end-stage renal disease (ESRD) and to assess the feasibility of using the 24-hour vascular index Pulse Time Index of Norm (PTIN) (the percentage of the 24-hour period during which the pulse wave velocity (PWVao) does not exceed 10 m/second) in the management of arterial hypertension (HTN) in patients after renal transplantation (RT). **Design and methods.** We examined 158 people, divided into 4 comparable age groups: those receiving program hemodialysis (PGD), patients after RT, patients with essential HTN and healthy volunteers. All of them underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring with a daily evaluation of VS indices and central BP. At follow-up, 27 patients from the PG group underwent all assessments also 1 week and 6 months after transplantation. **Results.** Patients with ESRD compared with patients with essential HTN had elevated PWVao, night central BP and decrease PTIN. PTIN changes were the most significant. In 27 patients a week after the RT a decrease in the PTIN was found in most cases. After 6 months the mean PTIN in the whole group increased again. Our study demonstrates HTN persistence after kidney transplantation can be predicted. Two PTIN states could be predicted by the cutoff PTIN value that was determined in the study: a state of improvement and a state of decline/unchanged state. PTIN cutoff value at 45 % was characterized by 69 % sensitivity, 76 % specificity and AUC of 0,65. Therefore, baseline PTIN ≥ 45 % (before RT) is associated with its further growth, and a favourable course of HTN. **Conclusions.** Patients receiving replacement therapy, compared to patients with essential HTN, showed a marked increase in the daily VS and the night central BP. The daily PTIN is the most accurate predictor of the changes in the VS index, the PTIN values before the RT at the PG stage allow predicting the course of HTN after the RT.

Key words: hypertension, end-stage renal disease, pulse wave velocity, 24-hour blood pressure monitoring, PTIN

For citation: Minyukhina IE, Praskurnichiy EA. Assessment of the 24-hour profile of blood pressure and arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):66–73. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-66-73

Введение

Во всем мире сердечно-сосудистые осложнения занимают первое место среди причин гибели пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) [1]. Одним из надежных неинвазивных методов ранней диагностики поражения сосудистой стенки является оценка сосудистой жесткости (СЖ) с помощью определения скорости пульсовой волны в аорте (СПВао) [2, 3]. В настоящее время кроме определения традиционной одномоментной каротидно-фemorальной СПВао появилась возможность осциллометрическим методом проводить 24-часовой (амбулаторный) анализ СЖ [4].

Патогенез развития артериальной гипертензии (АГ) и поражения органов-мишеней у пациентов с тХБП имеет ряд отличий от эссенциальной АГ, которые необходимо учитывать при ведении этих больных [5]. Существует концепция ускоренного развития атеросклероза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГ) [6]. Специфическим дополнительным фактором, повышающим СЖ у данной группы пациентов, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена, в результате которого происходит кальцификация медиа [7]. По поводу возможности регресса изменений крупных сосудов и сердца после успешной трансплантации почки (ТП) научные публикации дают противоречивые данные [8, 9]. Между тем четкое представление о динамике изменений сердца и сосудов у пациентов с тХБП и возможности прогнозирования течения АГ после ТП крайне важно для правильного ведения данной группы больных.

Цель исследования — изучить изменения суточной СЖ у пациентов с тХБП и возможность использования суточного сосудистого индекса времени нормальной СПВао — PTIN (Pulse Time Index of Norm — процент времени мониторирования, в течение которого СПВао не превышает 10 м/с) для прогнозирования течения АГ после операции ТП.

Материалы и методы

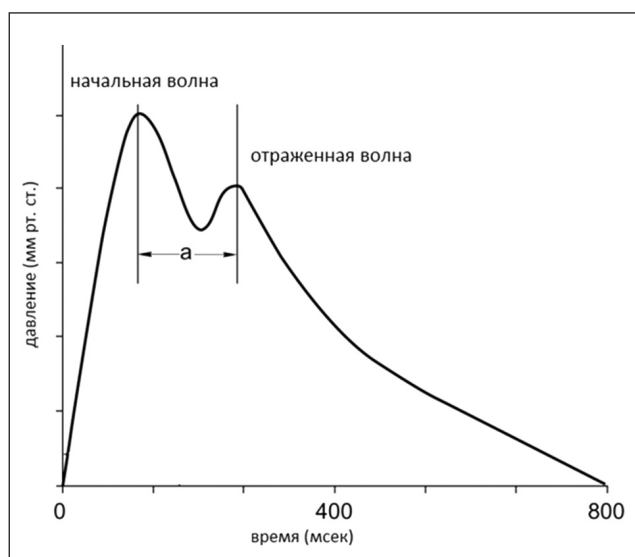
Исследование проводили на базе ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (Нижний Новгород). Всего обследовано 158 человек. Основные 2 группы составили пациенты с вторичной АГ на фоне тХБП: 32 пациента (18 мужчин и 14 женщин), получающих процедуры программного гемодиализа (возраст больных 34,4 [25,5; 48] года, длительность лечения ПГ 24 [9; 52] месяца) и 37 человек (18 мужчин и 19 женщин) после операции трансплантации почки (возраст 39 [32; 46] лет, среднее время после операции 19 [10;

36] месяцев, средняя продолжительность предшествующего диализного периода 24 [8; 48] месяца). Две группы контроля составили: 69 пациентов с эссенциальной АГ, подобранные методом пар к пациентам с тХБП (учитывались пол, возраст, степень и стаж АГ, офисные значения артериального давления (АД)), и 20 человек здоровых добровольцев. Все группы были сопоставимы по возрасту. Критериями исключения были: сахарный диабет, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса, реакция отторжения трансплантата, воспалительные заболевания (острые и обострение хронических), онкологические заболевания, заболевания щитовидной железы, системные заболевания соединительной ткани, беременность, профессиональное занятие спортом в анамнезе и факторы, затрудняющие корректное проведение суточного мониторирования АД (СМАД): нарушения ритма сердца и индекс массы тела более 27,5 кг/м² в связи со снижением качества записи осциллометрической кривой при увеличении толщины мягких тканей предплечья.

Антигипертензивную терапию получал 21 пациент, находящийся на ПГ, 34 реципиента почечного трансплантата и 55 человек с эссенциальной АГ. Лечение включало: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и препараты центрального действия (моксонидин).

Всем пациентам проводилось СМАД с помощью портативного автоматического монитора BPLab (BPLab, Нижний Новгород). АД измерялось в автоматическом режиме осциллометрическим методом на плечевой артерии в течение 22–24 часов на фоне обычной двигательной активности пациентов с интервалом между измерениями 20 минут днем и 40 минут ночью. Исследование считалось информативным, если число успешных измерений составляло не менее 70% из всех измерений АД, не менее 21 днем и не менее 7 ночью [10]. Пациентам (27 человек), которым за время исследования была выполнена пересадка почки повторно, исследование было проведено через 1 неделю и через 6 месяцев после ТП.

Оценка параметров СЖ и центрального АД (САДао) проводилась при постобработке файлов осциллометрических кривых, полученных при проведении СМАД, по технологии Vasotens (BPLab, Нижний Новгород). Определяли среднесуточные (с), среднедневные (д) и средненочные (н) значения систолического, диастолического и пульсового АД (САД (с), САД (д), САД (н), ДАД (с), ДАД (д), ДАД (н), ПАД (с), ПАД (д), ПАД (н)), аортального давле-

Рисунок 1. Изображение осциллометрических пульсовых волн

Примечание: а — интервал времени между пиками давления прямой и отраженной волнами, на основании которого проводился расчет скорости пульсовой волны.

ния (САДао (с), САДао (д), САДао (н)), СПВ в аорте (СПВао (с), СПВао (д), СПВао (н)) и индекс времени нормальной СПВао (Pulse Time Index of Norm — процент времени мониторинга, в течение которого СПВао не превышает 10 м/с) в течение всех суток, днем и ночью (PTIN (с), PTIN (д), PTIN (н)). Контроль качества каждого измерения АД в течение суток проводили на основе визуальной оценки осциллометрических кривых на экране.

Построение кривой усредненной формы пульсации в восходящей аорте на основании кривой изменения давления в плечевой артерии для оценки САДао производилось с помощью прямого и обратного преобразования Фурье и передаточной функции (с помощью математических алгоритмов, заложенных в программе Vasotens).

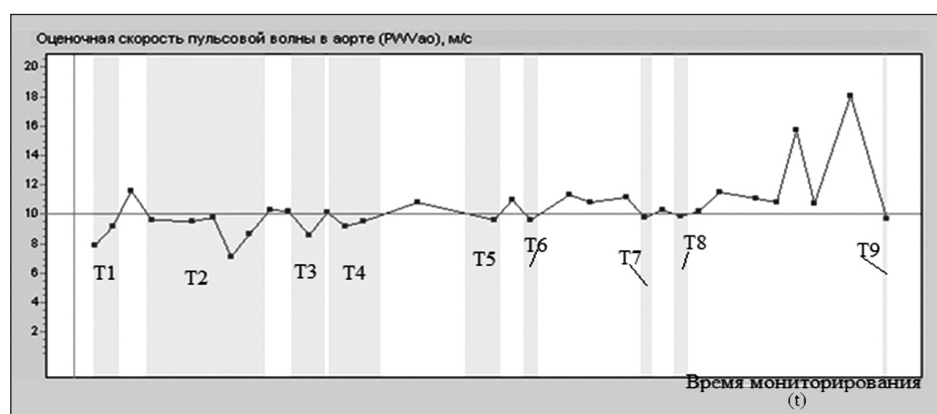
Оценка СПВао и последующий расчет PTIN основывались на идентификации времени задержки между прямой и отраженной пульсовыми волнами на плечевой артерии и дальнейшей математической обработкой в программе Vasotens полученных данных с использованием индивидуально измеренных значений длины аорты (анатомической дистанции «Jugulum — Symphysis» (проекция длины аорты на поверхность тела) — расстояния между яремной ямкой и верхним краем лобкового симфиза) (рис. 1) [4, 11].

Индекс времени нормальной скорости пульсовой волны в аорте (Pulse Time Index of Norm) рассчитывался по формуле:

$$PTIN \% = (\sum T_k) / T_m \times 100,$$

где $\sum T_k$ — сумма всех временных периодов, в течение которых СПВао не превышает порогового значения в 10 м/с и T_m — общее время мониторинга. В норме значение индекса PTIN приближается к 100 %. Графически принцип расчета PTIN представлен на рисунке 2.

Статистический анализ производился с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и программы Medcalc (MedCalc Software bvba, Бельгия) — для проведения ROC-анализа. Для автоматического расчета 24-часовых показателей СМАД, центрального аортального давления и параметров СЖ использовалась версия 05.00.04 программы BPStat (BPLab, Нижний Новгород, Россия). При обработке результатов использовались тест Крускала–Уоллеса и U-тест Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы и отклонений, рассчитанных по 25-му и 75-му перцентилям. За величину уровня статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Рисунок 2. Кривая изменения скорости пульсовой волны в аорте в течение суток

Примечание: T1-T9 — периоды, в течение которых скорость пульсовой волны в аорте не превышает порогового значения 10 м/с (закрашено).

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ME [25p; 75p])

Параметр	Пациенты с почечной АГ, получающие ПГ (n = 32)	Пациенты после ТП (n = 37)	Пациенты с эссенциальной АГ (группа контроля) (n = 69)	Здоровые лица (n = 20)
Возраст, годы	34,5 [25,5; 48]	39 [32; 46]	39 [29; 48]	32,0 [27; 40,5]
САД офисное, мм рт. ст.	139 [123; 155] ¹	138 [125; 143] ¹	133 [122; 139] ¹	117,5 [108; 122]
ДАД офисное, мм рт. ст.	87 [76; 95,5] ¹	86 [78; 92] ¹	83 [76; 88] ¹	74,0 [68; 76]
САД среднеедневное, мм рт. ст.	140,5 [126,5; 156] ¹	137,5 [127; 143] ¹	137 [126; 144] ¹	119,0 [109,5; 123,5]
САД средненочное, мм рт. ст.	122 [111; 144] ¹	129,5 [121; 143] ^{1,2}	117 [110; 123] ¹	107,0 [98; 110,5]
ДАД среднеедневное, мм рт. ст.	90 [78; 97] ¹	86 [80; 94] ¹	87 [79; 93] ¹	74,5 [69; 77,5]
ДАД средненочное, мм рт. ст.	76,5 [69; 86] ^{1,2}	79,5 [77; 87] ^{1,2}	71 [65; 76] ¹	62,0 [57,5; 68,5]
ПАД среднеедневное, мм рт. ст.	49,5 [41; 59,5] ¹	51 [43; 57] ¹	48 [45; 55] ¹	44,0 [40,5; 48]
ПАД средненочное, мм рт. ст.	45,5 [42; 55] ¹	48,5 [43; 57] ^{1,2}	45 [41; 49] ¹	40,5 [39,5; 45,5]
Среднесуточная СПВao, м/с	10,7 [9,5; 11,2] ^{1,2}	10,3 [9,7; 11] ^{1,2}	9,9 [9,2; 10,4] ¹	6,6 [6,3; 6,9]
Среднедневная СПВao, м/с	10,8 [9,9; 11,4] ^{1,2}	10,4 [10; 11,3] ^{1,2}	10 [9,3; 10,7] ¹	6,6 [6,4; 7]
Средненочная СПВao, м/с	10,2 [8,6; 11] ^{1,2}	10,2 [8,9; 11] ^{1,2}	9,2 [8,6; 10] ¹	6,1 [5,9; 6,8]
Среднесуточное САДао, м/с	127,5 [113; 143,5] ¹	127,0 [119; 132] ¹	122 [113; 128] ¹	105,5 [99; 110]
Среднедневное САДао, м/с	129,5 [116; 145,5] ¹	126 [120; 132] ¹	126 [117; 133] ¹	106,5 [101; 111,5]
Средненочное САДао, м/с	115,5 [100; 135,5] ^{1,2}	119,5 [114; 134] ^{1,2}	109 [102; 114] ¹	95,0 [88; 100]
РТIN (сутки), %	27 [9; 69,5] ^{1,2}	22 [1; 50] ^{1,2}	61 [15; 85] ¹	89 [47; 99]
РТIN (день), %	17,5 [1,5; 58,5] ^{1,2}	19 [0; 37] ^{1,2}	50 [10; 71] ¹	80 [46; 90]
РТIN (ночь), %	36,5 [6; 99,5] ^{1,2}	17 [0; 75] ^{1,2}	48 [15; 75] ¹	78 [57; 100]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ПГ — программный гемодиализ; ТП — трансплантация почек; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; СПВao — скорость пульсовой волны в аорте; САДао — центральное артериальное давление. Статистически значимые различия $p < 0,05$; ¹ — статистически значимые различия с группой здоровых; ² — статистически значимые различия с группой эссенциальной артериальной гипертензии.

Результаты и обсуждение

Во всех группах пациентов с АГ были повышены значения САД (д), ДАД (д), ДАД (н), САДао (д), у пациентов с тХБП были также повышены САД (н). ПАД у всех пациентов с АГ приближалось к верхней границе нормы. Повышение показателей амбулаторной СПВao более 10 м/с было выявлено только в группах пациентов с почечной АГ на фоне тХБП.

Группы пациентов на ПГ и после ТП в значениях АД и СЖ значимо не различались. При сравнении с группой эссенциальной АГ у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) офисные значения САД и ДАД значимо не отличались, однако были выявлены более высокие значения ДАД (н), САДао (н) (а у пациентов после ТП также САД (н) и ПАД (н)) и показатели СЖ в дневные и ночные часы (СПВao, РТИН). Во всех группах с АГ все значения АД и СЖ существенно отличались от группы здоровых. Результаты представлены в таблице 1.

Значения СПВao в группе здоровых были существенно ниже верхней границы нормы (10 м/с),

у пациентов с эссенциальной АГ СПВao была на верхней границе нормальных значений, а у больных почечной АГ превышали 10 м/с на несколько десятых. РТИН в исследуемых группах отличался более наглядно: у здоровых добровольцев он был в диапазоне 80–90 %, у пациентов с эссенциальной АГ — 50–60 %, а у пациентов на ПГ и после ТП — 20–40 %.

Таким образом, отсутствие отличий в результатах СМАД и показателях амбулаторной сосудистой жесткости в группах пациентов на ПГ и после ТП, вероятно, объясняется относительно малым сроком, прошедшим после операции, за который положительные эффекты этого вида ЗПТ еще не успели реализоваться.

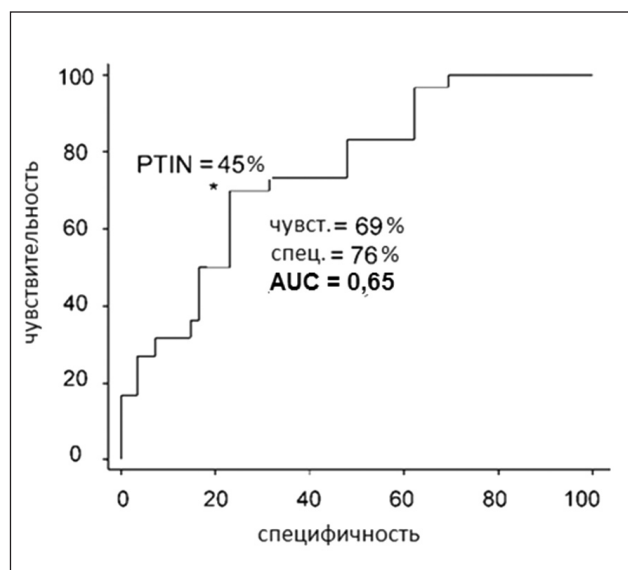
По сравнению с пациентами с эссенциальной АГ у пациентов с почечной патологией было выявлено значимое повышение средненочных значений САД и ДАД, что является характерным для почечно-паренхиматозной АГ, причем более показательным оказалось сравнение центрального, а не периферического САД.

Показатели амбулаторной сосудистой жесткости были выше в группах с почечной АГ по сравнению с группой эссенциальной АГ, что также согласуется с данными о более выраженных изменениях сосудистой стенки у больных, получающих ЗПТ [6, 12]. При этом абсолютные значения СПВ отличались от нормальных показателей незначительно, в то время как динамика в значениях индекса РТИН была более наглядной, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве весьма перспективного при обследовании пациентов с указанной патологией.

У всех пациентов с АГ данные СМАД и анализа амбулаторной жесткости были ожидаемо выше, чем у здоровых добровольцев.

Оценка СЖ 27 пациентам, которым за период исследования была выполнена ТП, проводилась по среднесуточному индексу РТИН, как наиболее информативному в отношении оценки степени ригидности сосудов при суточном мониторинге СЖ. До операции средний РТИН в группе составил 32,3 [11; 70]%. Через неделю после операции ТП он снизился до 14 [2,5; 41]%, а через 6 месяцев после операции вновь увеличился до 28 [1; 62,2]%. Полученные результаты, по всей видимости, связаны с повышением системного АД в первые недели после ТП, которое в дальнейшем на фоне антигипертензивной терапии стабилизируется [13]. При рассмотрении результатов исследования каждого из пациентов в отдельности было замечено, что те больные, у которых выявлено более высокое значение РТИН перед трансплантацией, в дальнейшем ха-

Рисунок 3. Кривая ROC-анализа для определения порогового значения РТИН и площади под кривой (AUC) у пациентов, перенесших трансплантацию почки



рактеризовались более высоким ростом этого показателя вслед за послеоперационным его снижением. С помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение РТИН перед операцией, которое определяло динамику этого показателя после ТП. Графически данные представлены на рисунке 3.

Выявлено, что значение РТИН на уровне 45 % до операции характеризовалось чувствительностью 69%, специфичностью 76% и площадью под кривой (AUC) 0,65. Тем самым значения среднесуточного РТИН более 45% в период проведения ПГ позво-

Таблица 2

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА РТИН ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (МЕ [25p; 75p])

Показатель	РТИН перед трансплантацией $\geq 45\%$, n = 15	РТИН перед трансплантацией $< 45\%$, n = 12
Возраст, годы	31 [22; 40]	36 [27; 49]
САД офисное, мм рт. ст.	137 [120; 160]	139 [127; 157]
ДАД офисное, мм рт. ст.	86 [74; 94]	87 [76; 95]
САД среднесуточное через 1 неделю после ТП, мм рт. ст.	143 [127; 159]	145 [128; 162]
ДАД среднесуточное через 1 неделю после ТП, мм рт. ст.	94 [78; 100]	93 [80; 97]
САД среднесуточное через 6 месяцев после ТП, мм рт. ст.	136 [121; 151]*	145 [127; 162]*
ДАД среднесуточное через 6 месяцев после ТП, мм рт. ст.	86 [75; 94]*	96 [87; 103]*

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТП — трансплантация почек; * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

**ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА РТИН ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ (МЕ [25p; 75p])**

Группы пациентов	РТИН среднесуточный до операции (%)	РТИН среднесуточный через 1 неделю после ТП (%)	РТИН среднесуточный через 6 месяцев после ТП (%)
РТИН перед трансплантацией $\geq 45\%$, n = 11	58 [48; 85]*	37 [17; 62]*	60 [47; 82]
РТИН перед трансплантацией $< 45\%$, n = 8	17 [1; 41]	13 [0; 37]	22 [1,5; 42]

Примечание: РТИН (Pulse Time Index of Norm) — процент времени мониторинга, в течение которого скорость пульсовой волны в аорте (СПВao) не превышает 10 м/с; ТП — трансплантация почек; * — статистически значимые различия ($p < 0,05$).

ляли прогнозировать, что после операции ТП этот показатель через несколько месяцев существенно повысится ($p < 0,05$). Характеристика групп пациентов, разделенных в соответствии с этим пороговым значением, представлена в таблице 2.

Существенное различие между группами отмечалось в значениях АД через 6 месяцев после ТП ($p = 0,03$ для САД, $p = 0,04$ для ДАД). Таким образом, у пациентов с менее выраженным поражением сосудистой стенки до операции (меньшим повышением показателей СЖ) можно ожидать более благоприятное течение АГ после ТП. По возрасту и продолжительности диализного периода группы не отличались. Динамика изменения индекса РТИН в рассматриваемых группах представлена в таблице 3.

Дальнейший анализ показал, что в первой группе (РТИН $\geq 45\%$) этот индекс значимо снижался через 1 неделю после операции, по сравнению с исходными значениями, а через 6 месяцев значимо возрастал, достигая предоперационных показателей. Во второй группе (РТИН $< 45\%$) значимых колебаний РТИН выявлено не было. Полученные результаты позволяют предположить, что индекс РТИН можно использовать при динамическом наблюдении пациентов, получающих ЗПТ, с целью наиболее рационального подбора послеоперационной антигипертензивной терапии.

Выводы

1. У больных АГ на фоне тХБП по сравнению с эссенциальной АГ регистрируются более высокие значения САД и ДАД в ночное время.
2. У пациентов с АГ на фоне тХБП регистрируется более выраженное повышение показателей суточной сосудистой жесткости и центрального АД, чем у больных эссенциальной АГ.
3. У больных АГ на фоне тХБП, получающих ЗПТ, отмечается более длительный период повышения скорости распространения пульсовой волны в течение суток по сравнению с лицами с эссенциальной АГ.

4. Показатель РТИН (процент времени мониторинга, в течение которого СПВao не превышает 10 м/с) имеет наибольшее диагностическое значение в отношении выявления повышения сосудистой жесткости у больных почечной АГ по сравнению с лицами с эссенциальной АГ и может использоваться для прогнозирования течения АГ после проведения операции ТП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Лечение почечной недостаточности. 2-е изд. М.: ООО «МИА», 2011. [Nikolaev AYU, Milovanov YuS. Treatment of renal failure. 2nd ed. Moscow: ООО МИА; 2011. In Russian].
2. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension. 1995;26(3):485–490.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации Российского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6), Прил. 2. [Cardiovascular prevention. National guidelines of Russian Scientific Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 10(6), Annex 2. In Russian].
4. Posokhov IN. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. Med Devices (Auckl). 2013; 6:11–15.
5. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Moiseev V S. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. In Russian].
6. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med. 1974;290(13):697–701.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension. 2001;38(4):938–942.
8. Covic A, Goldsmith D, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. Transplantation. 2003;76(11):1573–1577.

9. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3386–3391.

10. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(10):1919–1927.

11. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Carotid-femoral pulse wave velocity: impact of different arterial path length measurements. *Artery Res*. 2010;4(1):27–31.

12. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks AP, Rahn KH. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 1998;54(1):210–215.

13. Vergoulas G, Miserlis G, Karasavvidou F, Imvrios G, Katsara I, Georgilas N et al. The blood pressure after renal transplantation. A single center experience. *Hippokratia*. 2002;6(2):62–70.

Информация об авторах

Минюхина Ирина Евгеньевна — заведующая отделением функциональной диагностики ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, e-mail: upa.min@gmail.com;

Праскурничий Евгений Аркадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры авиационной и космической медицины ФГОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: praskurnichey@mail.ru.

Author information

Irina E. Minyukhina, MD, Head, Department of Functional Diagnostics, Volga District Medical Center, e-mail: upa.min@gmail.com;

Eugeniy A. Praskurnichiy, MD, PhD, DSc, Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: praskurnichey@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.79:616.12-008.331

Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией

П. А. Глазкова, С. А. Терпигорев, Д. А. Куликов,
Н. А. Иванова, А. А. Глазков
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

Контактная информация:
Глазкова Полина Александровна,
ГБУЗ МО «МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского»,
ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 8,
Москва, Россия, 129110.
Тел.: +7(495)681–89–84.
E-mail: polinikul@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
26.07.18 и принята к печати 05.12.18.*

Резюме

Актуальность. Развитие артериальной гипертензии (АГ) сопряжено с нарушениями кожной микроциркуляции крови. Лазерная доплеровская флоуметрия — объективный, количественный, инструментальный метод, позволяющий проводить оценку кожной микроциркуляции крови. Однако метод не нашел широкого клинического применения из-за высокой вариабельности показателей перфузии и небольшой величины различий этого показателя у здоровых людей и пациентов с АГ и, как следствие, низкой диагностической значимости. **Цель исследования** — обосновать подходы, позволяющие повысить информативность изучения кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Исследование было проведено на пациентах с АГ ($n = 13$, медиана возраста составила 60 (49; 63) лет) и молодых условно здоровых добровольцах без АГ ($n = 12$, медиана возраста — 26 (25; 27) лет). Измерение микроциркуляции крови осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии при помощи прибора ЛАКК-02. Регистрацию микроциркуляции на коже предплечья проводили в ходе окклюзионно-тепловой пробы. Для сравнения параметров в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Диагностическую точность метода при обратной классификации обследуемых по группам оценивали с применением ROC-анализа. **Результаты.** У пациентов с АГ медиана базовой перфузии составила 3,1 (1,84; 4,31) перфузионных единиц (ПЕ), у здоровых добровольцев 4,29 (3,66; 8,14) ПЕ ($p = 0,04$). Медиана площади под кривой микроциркуляции за 2 первые минуты нагрева у пациентов с АГ составила 1206,7 (813; 1449) ПЕ, у здоровых добровольцев 1552,3 (1310; 1624) ПЕ ($p = 0,035$). У здоровых добровольцев на фоне нагрева перфузия выросла на 596 % (386 %; 878 %), а у пациентов с АГ — всего на 265 % (180 %; 318 %) ($p = 0,01$). Относительный прирост перфузии в период постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом по сравнению с базовым уровнем у здоровых добровольцев составил 651 % (493 %; 999 %), а у пациентов с АГ — 302 % (182 %; 436 %) ($p = 0,005$). Таким образом, при сравнении средних параметров на каждом из участков пробы значимые различия были получены только для базовой перфузии. Однако при переходе от абсолютных параметров к относительным (анализ увеличе-

ния микроциркуляции на фоне вазодилатирующих воздействий в процентах) удалось достичь не только статистической значимости различий, но и 75 % чувствительности и 84,6 % специфичности методики при обратной классификации групп. **Заключение.** Применение физиологических (использование локального нагрева кожи предплечья со скоростью 2 °С в секунду, комбинация вазодилатирующих воздействий) и математических (переход от абсолютных к относительным значениям) подходов позволило увеличить информативность метода лазерной доплеровской флоуметрии и добиться повышения его чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови

Для цитирования: Глазкова П. А., Терпигорев С. А., Куликов Д. А., Иванова Н. А., Глазков А. А. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):74–83. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83

Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension

P. A. Glazkova, S. A. Terpigorev, D. A. Kulikov,
N. A. Ivanova, A. A. Glazkov
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
Moscow, Russia

Corresponding author:
Polina A. Glazkova,
Moscow Regional Research and
Clinical Institute ("MONIKI"),
61/2, building 8, Schepkin street,
Moscow, 129110 Russia.
Phone: +7(495)681–89–84.
E-mail: polinikul@mail.ru

*Received 26 July 2018;
accepted 5 December 2018.*

Abstract

Background. Hypertension (HTN) is associated with impaired skin microcirculation. Laser Doppler flowmetry is an objective, quantitative, instrumental method that allows evaluating skin microcirculation. However, the method was not widely used clinically due to high variability of perfusion and small difference between healthy people and HTN patients and, as a consequence, low diagnostic significance. **Objective.** To provide the grounds for the approaches increasing the informative value of skin microcirculation measurement by laser Doppler flowmetry in HTN patients. **Design and methods.** The study involved HTN patients ($n = 13$, the median age was 60 (49; 63) years) and young otherwise healthy volunteers without HTN ($n = 12$, the median age 26 (25; 27) years). Microcirculation measurement was performed by laser Doppler flowmetry using LAKK-02 device. Registration of microcirculation on the forearm skin was carried out during the occlusion-heating test. The Mann-Whitney test was used to compare the parameters in two groups. The diagnostic accuracy of the method for the inverse classification of the subjects was evaluated using ROC analysis. **Results.** In HTN patients, the median baseline perfusion was 3,1 (1,84; 4,31) perfusion units (PU), in healthy volunteers — 4,29 (3,66; 8,14) PU ($p = 0,04$). The median area under the microcirculation curve for the first 2 minutes of heating in HTN patients was 1206,7 (813; 1449) PU $\times$ s, in healthy volunteers — 1552,3 (1310; 1624) PU $\times$ s ($p = 0,035$). In healthy volunteers, the heating increased the perfusion by 596 % (386 %; 878 %), and in HTN

patients perfusion increased only by 265 % (180 %; 318 %) ($p = 0,01$). The relative increase in perfusion during postocclusion hyperemia with continued heating compared with the baseline in healthy volunteers was 651 % (493 %; 999 %), and in HTN patients — 302 % (182 %; 436 %) ($p = 0,005$). Thus, when comparing the average parameters for each period in the occlusion-heating test, only basic perfusion showed significant differences. However, when changed from absolute to relative parameters (the increase in microcirculation in relation to the vasodilating effects), the difference was significant. Moreover, sensitivity achieved was 75 % and specificity — 84,6 % (the inverse classification of groups). **Conclusions.** The physiological (the local heating of the forearm skin at a rate of 2 degrees Celsius per second, a combination of vasodilating effects) and mathematical (the transition from absolute to relative values) approaches provided an increase of the informative value of the laser Doppler flowmetry, as well as its sensitivity and specificity.

Key words: hypertension, laser Doppler flowmetry, blood microcirculation

For citation: Glazkova PA, Terpigorev SA, Kulikov DA, Ivanova NA, Glazkov AA. Increasing the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry in assessing skin microcirculation in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):74–83. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83

Введение

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) применяется для исследования микроциркуляции крови с 1970-х годов [1]. Метод основан на зондировании ткани лазерным излучением, регистрации отраженного сигнала и анализе доплеровского сдвига частоты излучения, что отражает поток крови и лимфы в исследуемой области. Толщина слоя зондируемого лазером участка зависит как от характеристик исследуемой ткани, так и от длины волны лазерного излучения, и при исследовании кожных покровов в среднем составляет от 0,5 до 2 мм [2, 3]. Таким образом, применяемый метод позволяет количественно измерять скорость и объем кровотока в сосудах кожи. Параметры базовой кожной микроциркуляции характеризуются выраженной индивидуальной вариабельностью, то есть могут меняться в течение короткого периода времени у одного и того же пациента, а также существенно отличаться у разных людей [2]. В этой связи анализ кожной микроциркуляции часто проводят на основании результатов функциональных проб, отражающих особенности регуляции кровотока, что имеет большее клиническое значение. Как правило, при этом оценивают эффекты воздействия внешних вазоконстрикторных или вазодилаторных стимулов.

Известно, что развитие таких распространенных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, ассоциировано с поражением микроциркуляторного звена кровообращения [4, 5]. Таким образом, метод ЛДФ, позволяющий неинвазивно дать объективную количественную оценку кожной микроциркуляции, может быть полезен как для изучения патогенеза заболеваний, так и для клинического применения [6, 7].

Одна из перспективных возможностей использования этого метода — оценка микроциркуляции

у пациентов с АГ. АГ ассоциирована как с макроангиопатиями (поражения крупных сосудов — сонные артерии, аорта, периферические артерии и другие), так и с микроангиопатиями (поражения сосудов мелкого диаметра — капилляры, артериолы, венулы) [8–11]. Нарушения микроциркуляции, возникающие при АГ, с технической точки зрения наиболее удобно изучать при оценке кожного кровотока. Имеются данные, что АГ действительно ассоциирована с изменениями в капиллярах кожи [12], но до сих пор не решен вопрос, являются ли эти изменения первичными (то есть предшествуют началу гипертензии) или вторичными (то есть являются следствием длительного повышения артериального давления (АД)) [13–15].

Таким образом, в настоящее время существует необходимость создания информативного, легкоосуществимого, технически доступного, неинвазивного способа оценки кожной микроциркуляции у пациентов с АГ. Известно множество исследовательских работ, посвященных изучению кожной микроциркуляции у пациентов с АГ методом ЛДФ [15–18]. Однако данная методика не нашла широкого клинического применения, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью измерений, недостаточными различиями между группами, метрологическими и технологическими аспектами (отсутствие стандартизации, длительность проводимых проб) [19, 20]. Эти факторы в большинстве случаев не позволяют перейти от сравнения групп к оценке показателей микроциркуляции у отдельного пациента. В представленной работе мы изучили физиологические и математические подходы, которые могут повысить информативность измерений: применение локального температурного воздействия на кожу предплечья со скоростью нагрева 2 °С в секунду, комбинирование функциональных

воздействий и алгоритмы пострегистрационной обработки данных.

Цель исследования — обосновать подходы, позволяющие повысить информативность изучения кожной микроциркуляции методом ЛДФ у пациентов с АГ.

Материалы и методы

Работа была проведена на двух группах обследуемых: пациенты с АГ ($n = 13$, мужчины — 7, женщины — 6) и условно здоровые добровольцы ($n = 12$, мужчины — 2, женщины — 10). В первую группу были включены пациенты с установленной АГ 1–3-й степени, медиана возраста составила 60 (49; 63) лет (в таблице указаны критерии включения и невключения). С возрастом происходят изменения микроциркуляции, которые можно зарегистрировать методом ЛДФ [21]; таким образом, эта группа демонстрирует совместное влияние гипертонического и возраст-ассоциированного поражения микроциркуляции. В контрольную группу были включены здоровые молодые добровольцы без АГ, медиана возраста — 26 (25; 27) лет. Критерием включения в контрольную группу было отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ). Для исключения ИБС, ХСН проводился опрос на предмет наличия характерных болей в области сердца, одышки при физической активности, диагностика отсутствия АГ осуществлялась анамнестически (отсутствие эпизодов повышения АД). Такая возрастная разница двух групп обусловлена необходимостью исключить

в контрольной группе нарушения микроциркуляции, связанные с возрастом.

Измерение микроциркуляции осуществляли методом ЛДФ при помощи прибора ЛАКК-02. Локальный нагрев проводили при помощи прибора ЛАКК-ТЕСТ (Россия, НПП «Лазма»). Данный прибор оснащен нагревательным элементом, способным поддерживать температуру на заданном значении в диапазоне от 5 до 50 градусов. Площадь поверхности нагревательного элемента модуля ЛАКК-ТЕСТ, контактирующая с кожей, составляет $\sim 2,27 \text{ см}^2$. После 15-минутной адаптации к температуре помещения пациент принимал сидячее положение, руки располагал на горизонтальной поверхности перед собой ладонями вниз (предплечья располагались на уровне сердца). На тыльной поверхности предплечья правой руки на 4 см проксимальнее лучезапястного сустава по срединной линии фиксировали нагревательный элемент и в него устанавливали оптоволоконный датчик для измерения кожной микроциркуляции (нагревательный элемент имеет разъем для фиксации оптоволоконного датчика). Регистрацию микроциркуляции проводили в ходе выполнения окклюзионно-тепловой пробы. Первые 2 минуты проводилась регистрация базовой микроциркуляции, температура датчика нагрева в этот период составляла $32,2^\circ\text{C}$ для всех обследуемых (I интервал 0–120 секунд). После чего на 120-й секунде включали нагрев датчика до температуры $42 \pm 1^\circ\text{C}$ (скорость нагрева 2 градуса в секунду, время нагрева с $32,2$ до 42°C составляло ~ 5 секунд) (II интервал 120–420 секунд), через 5 минут после включения нагрева пережимали магистральные сосуды на обследуемой руке на 2 минуты путем

Таблица

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И НЕВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Критерии включения:

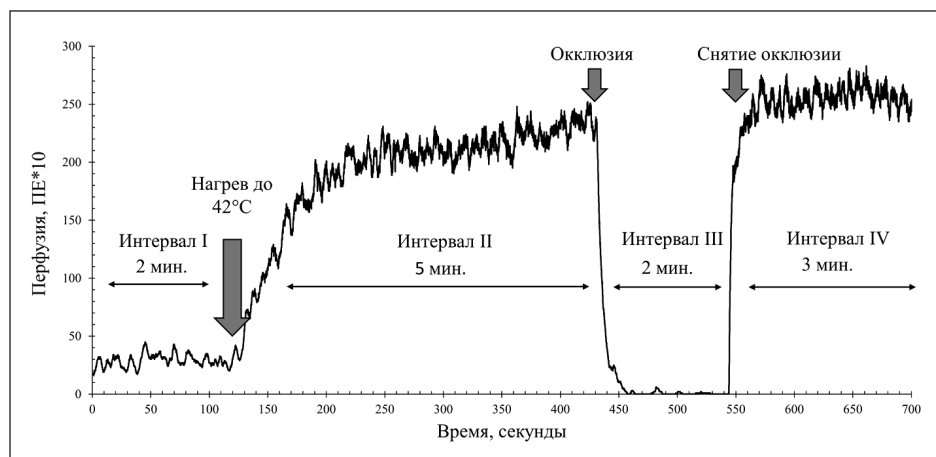
1. Верифицированная АГ 1–3-й степени

Критерии невключения:

1. Беременность;
2. Наличие сахарного диабета;
3. Наличие мерцательной аритмии;
4. Наличие заболеваний крови — тромбоцитопения, тромбоцитопатия, нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в период обострения; анемия средней и тяжелой степени и другие;
5. Тромбозы сосудов в настоящий момент / в анамнезе или высокий риск тромбозов, системные заболевания сосудов, нарушение проходимости или выраженная ригидность артерий верхних конечностей;
6. Хроническая болезнь почек 4–5-й степени, стенокардия напряжения 3–4-го функционального класса, хроническая сердечная недостаточность 3–4-го функционального класса;
7. Травмы верхних конечностей, исключающие компрессию, кожные заболевания на плече в стадии обострения;
8. Отказ пациента.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 1. Схема обследования, соотнесенная с примером измерения



Примечание: ПЕ — перфузионные единицы.

надувания манжеты тонометра на 50 мм рт. ст. выше систолического АД пациента (III интервал 420–540 секунд), на 540-й секунде давление в манжете тонометра резко спускали до 0 мм рт. ст., далее следовал период восстановления кровотока после прекращения окклюзии с продолжающимся нагревом (IV интервал 540–720 секунд). Схема обследования, соотнесенная с примером измерения, представлена на рисунке 1.

На каждом из интервалов выбирался репрезентативный участок кривой микроциркуляции длительностью не менее 30 секунд, отражающий максимальную перфузию для II и IV интервала и минимальную для III интервала, для каждого проанализированного участка вычисляли среднее значение перфузии, стандартное отклонение и коэффициент вариации, также для двух первых минут после включения нагрева вычисляли площадь под графиком (AUC 2 min).

Статистический анализ данных проводили в программе IBM SPSS Statistics v23 (IBM corp., USA). Для части количественных параметров распределение отличалось от нормального, в связи с чем при описании результатов приведены медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Для сравнения количественных параметров в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Диагностические характеристики метода при обратной классификации обследуемых по группам оценивали с применением ROC-анализа, площадь под ROC-кривой приведена с указанием 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ). Чувствительность метода рассчитывали как долю пациентов с АГ, классифицированных как больные, среди всех пациентов с АГ. Специфичность метода рассчитывали как долю обследуемых из контрольной группы, классифи-

цированных как здоровые, среди всех обследуемых контрольной группы.

Расчет необходимого числа наблюдений проводили в программе G*Power Version 3.1.9.2 (Kiel Universität, Germany). Величина эффекта (Effect size) была определена на уровне 1,28. Выбор такой величины эффекта обусловлен тем, что при этом значении уровень чувствительности и специфичности параметра в обратной классификации групп составит 90 %. Уровень вероятности ошибки первого рода был установлен на значении 0,05. Расчет показал, что при заданных характеристиках для достижения уровня мощности более 80 % (при сравнении групп с помощью критерия Манна–Уитни) в каждую группу достаточно включить по 12 пациентов [22].

В исследование вошли пациенты, проходившие госпитализацию на базе отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», а также добровольцы, не проходившие стационарного лечения. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации (пересмотр от 2013 года) и был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (Протокол № 11 от 12 декабря 2017 года).

Результаты

У пациентов с АГ медиана базовой перфузии составила 4,29 (3,66; 8,14) перфузионных единиц (ПЕ), у здоровых добровольцев 3,1 (1,84; 4,31) ПЕ ($p = 0,04$). Оценка диагностической точности с применением ROC-анализа для обратной классификации обследуемых по группам показала, что площадь под ROC-кривой составила 0,744 (95 % ДИ 0,54–

0,94). При пороговом значении 3,64 чувствительность составила 76,9%, а специфичность — 75%.

Также выявлено статистически значимое различие площади под кривой микроциркуляции за 2 первые минуты нагрева (AUC 2 min), у пациентов с АГ медиана этого параметра составила 1206,7 (813; 1449) ПЕ × с, у здоровых добровольцев 1552,3 (1310; 1624) ПЕ × с ($p = 0,035$).

В ходе сравнения разницы перфузии до включения нагрева (интервал I) и после включения нагрева (интервал II) показано, что у здоровых добровольцев на фоне нагрева перфузия возрастает на 596% (386; 878), а у пациентов с АГ — всего на 265% (180; 318) ($p = 0,01$). При пороговом значении в 446% чувствительность составляет 75%, а специфичность — 84,6%. Площадь под ROC кривой составила 0,8 (95% ДИ 0,62–0,98) (рис. 2).

Анализ периода постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) показал статистически значимое увеличение перфузии в этот период по сравнению с периодом гипертермической вазодилатации (интервал II) в группе здоровых добровольцев ($p = 0,002$), однако это различие не было значимо в группе пациентов с АГ ($p = 0,075$). Разницы перфузии на интервале IV и на интервале II не различались в двух группах ($p = 0,810$).

Разница перфузии в период постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) и базовой перфузии (интервал I) у здоровых добровольцев составила 651% (493; 999),

а у пациентов с АГ — 302% (182; 436) ($p = 0,005$). Проведение ROC-анализа показало, что при пороговом значении в 542% чувствительность составила 75%, а специфичность — 84,6%, если же за пороговое значение выбрать 387%, то чувствительность повышается до 91,70%, а специфичность падает до 69,2%. Площадь под ROC-кривой составила 0,82 (95% ДИ 0,64–1) (рис. 3).

Обсуждение

Известно, что микрососудистые поражения при АГ включают в себя увеличение отношения толщины стенки к просвету сосудов, нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикторных влияний, разрежение сосудов, увеличение вязкости крови, замедление кровотока [9, 23]. Однако проведенное нами исследование показало значимо большую исходную перфузию у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами, что косвенно свидетельствует об увеличении скорости движения эритроцитов или их концентрации в обследуемом участке. В исследовании Е. В. Мордвиновой и соавторов (2014) также была выявлена тенденция к повышению уровня базальной перфузии в группе пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц [16]. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Уровень базовой микроциркуляции обладает диагностической значимостью, при пороговом значении 3,64 чувствительность составляет 76,9%, а специфичность — 75%, однако площадь под ROC-кривой оказалась равной 0,744 (95% ДИ

Рисунок 2. ROC-анализ для разницы плато тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции, выраженной в процентах

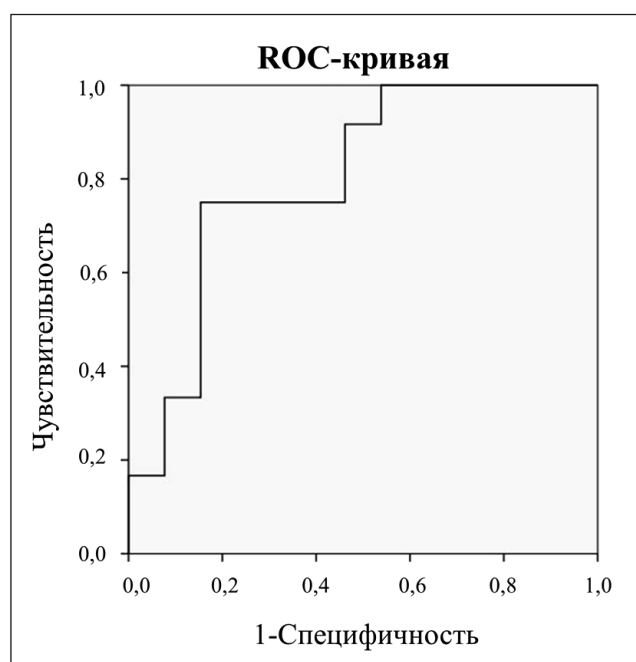
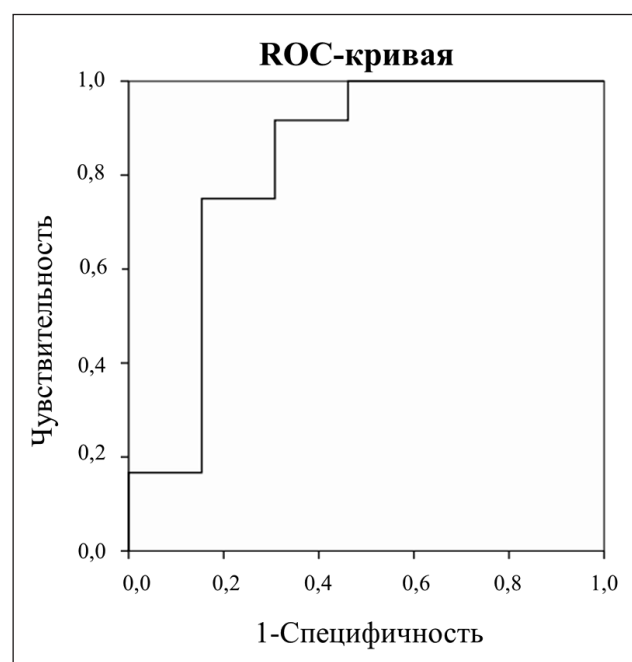


Рисунок 3. ROC-анализ для разницы плато окклюзионно-тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции, выраженной в процентах



0,54–0,94), что уступает площади под ROC-кривой, рассчитанной для разницы плато тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции и разницы плато окклюзионно-тепловой гиперемии к базовой микроциркуляции.

Статистически значимых различий перфузии при сравнении других анализируемых интервалов в двух группах показано не было, что, вероятно, связано с высокой вариабельностью данных параметров внутри групп. Для устранения данного фактора был предложен другой математический подход к пост-регистрационной обработке данных — вместо анализа перфузии в определенном интервале осуществлять сравнение разниц перфузий до и после воздействия. Другими словами, проводится анализ того, на сколько процентов от исходной величины то или иное воздействие приводит к изменению показателей микроциркуляции.

При использовании данного подхода было показано, что увеличение микроциркуляции на фоне нагрева статистически значимо больше у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ. Принято считать, что первоначальная вазодилатация при нагреве обусловлена невральными аксон-рефлекторными механизмами (активация сенсорных пептидергических волокон), дальнейшее же расширение сосудов связано с освобождением NO из эндотелия сосудов [2, 24]. Таким образом, тепловая проба направлена на выявление нарушений сенсорного звена нервной регуляции и эндотелиальной дисфункции (NO-зависимой вазодилатации) [24].

Анализ площади под кривой за первые 2 минуты нагрева демонстрирует быструю реакцию микроциркуляторного русла на включение нагрева и отражает способность сосудов к незамедлительному расширению в ответ на температурный стимул. Как было описано выше, первая фаза вазодилатации обусловлена в большей мере активацией сенсорных пептидергических волокон. Значимо большая величина этого параметра у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ, вероятно, может трактоваться как дисфункция сенсорных нервов. В большинстве исследовательских работ применяется существенно меньшая скорость нагрева [2, 25, 26], что требует большего периода времени для достижения заданной температуры и увеличивает время пробы. Именно поэтому получение значимых результатов при анализе микроциркуляции уже через 2 минуты после включения нагрева демонстрирует большой клинический потенциал методики. Стоит отметить, что, несмотря на высокую скорость нагрева, субъективно проба хорошо переносится пациентами.

Также крайне интересным физиологическим подходом является использование комбинированных функциональных воздействий. В данном случае применялось совместное воздействие сразу двух сильных вазодилатирующих факторов (нагрев и постокклюзионная гиперемия на IV интервале). Механизм температурной вазодилатации был описан выше, расширение сосудов на фоне постокклюзионной гиперемии происходит за счет большого количества разнообразных механизмов: вовлечение сенсорных нервов в аксональном рефлекторном ответе, действие местных медиаторов (в частности, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), кальций-зависимых калиевых каналов высокой проводимости (BKCa) [27, 28]; в отличие от тепловой вазодилатации, влияние эндотелиального NO в этом процессе минимально или отсутствует [29]. Известно, что реакция постокклюзионной гиперемии в коже снижена у пациентов с АГ и способна восстанавливаться после получения антигипертензивной терапии [30].

Нами было сделано предположение, что совместная активация разных механизмов вазодилатации за счет параллельного влияния двух факторов может приводить к существенному расширению сосудов за относительно короткий промежуток времени. Было показано, что у здоровых добровольцев увеличение микроциркуляции на фоне совместного влияния двух вазодилатирующих факторов приводит к значимо большему расширению сосудов, чем при воздействии только нагрева (сравнение интервала IV с интервалом II), у пациентов с АГ значимого увеличения перфузии на интервале IV по сравнению с интервалом II подтверждено не было, однако это могло быть обусловлено большой вариабельностью параметров перфузии в данной группе, что привело к большой величине ошибки первого рода (α) и отсутствию значимости различий.

Увеличение микроциркуляции на фоне постокклюзионной гиперемии с продолжающимся нагревом (интервал IV) по сравнению с базовым уровнем микроциркуляции (интервал I) значимо больше у здоровых добровольцев по сравнению с пациентами с АГ.

Очевидно, что у врачей нет необходимости дифференцировать здоровых молодых людей от пожилых больных АГ. Однако применение таких «поляризованных» групп позволило наглядно продемонстрировать возможность повышения информативности метода ЛДФ с помощью используемых подходов. На данном этапе работы мы не можем точно сказать, вызваны ли выявляемые нарушения АГ или возрастными изменениями, однако наш результат показывает возможность достижения высокой диа-

гностической значимости метода и демонстрирует потенциальную перспективность его применения не только в экспериментальной, но и в клинической медицине.

Ограничения исследования

Исследование имеет ограничение в связи с небольшим объемом анализируемых выборок. Объем включенных в исследование выборок достаточен для выявления существенных различий в микроциркуляции между группами (таких, которые позволят проводить обратную классификацию пациентов по группам на уровне чувствительности и специфичности 90 %) на уровне мощности 80 %, однако выявление более тонких различий требует существенно большего количества наблюдений. Как было сказано выше, различия в показателях микроциркуляции в данных полярных группах могут быть обусловлены не только АГ, но и другими факторами, например, возрастом.

Кроме того, группа пациентов с АГ является разнородной, как по возрасту, коморбидности и получаемой терапии, так и по стадии, степени и компенсации АГ; учитывая небольшой объем выборки, проанализировать влияние этих факторов на показатели микроциркуляции не представляется возможным. Это является важной задачей для последующих исследований.

Заключение

Результаты множества научных исследований, проведенных с применением ЛДФ, позволяют говорить о том, что у пациентов с АГ происходит изменение показателей микроциркуляции. К сожалению, несмотря на перспективные результаты исследований, неинвазивность и простоту использования, метод не получил распространения в практической медицине. По нашему мнению, в первую очередь это связано с тем, что, несмотря на статистически значимые различия, выявляемые при анализе групп, метод обладает низкой эффективностью для индивидуальной оценки микроциркуляции и в большинстве случаев не может помочь врачу в принятии клинического решения. Это обусловлено высокой вариабельностью показателей и небольшой величиной различий между абсолютными показателями перфузии у здоровых людей и пациентов с АГ. Кроме того, дизайн большинства экспериментальных работ предполагает длительное измерение микроциркуляции, что трудноосуществимо в условиях практической медицины.

В рамках данной работы нами были рассмотрены физиологические и математические подходы, позволяющие увеличить информативность метода ЛДФ.

Использование нагрева со скоростью 2 градуса в секунду позволяет добиться статистически значимых различий в перфузии уже за первые 2 минуты нагрева. Применение комбинации нескольких воздействий (нагрев и постокклюзионная гиперемия) позволяют усилить перфузию за короткий промежуток времени и оценивать состоятельность сразу нескольких механизмов вазодилатации.

Дополнительная математическая обработка результатов измерений — переход от абсолютных к относительным значениям, анализ площади под кривой нагрева также позволили повысить эффективность методики.

Использование этих подходов позволило достигнуть чувствительности 75 % и специфичности 84,6 % для метода ЛДФ в обратной классификации групп (изменение диагностического порога для повышения перфузии в интервале IV позволяет добиться чувствительности 91,7 % и специфичности 69,2 %), в то время как простое сравнение медиан микроциркуляции не позволило добиться даже значимых различий по всем интервалам, кроме I.

Таким образом, применение новых физиологических и математических подходов позволяет существенно повысить информативность метода ЛДФ. В будущем это может быть использовано в экспериментальной фармакологии, а также в практической медицине для оценки риска развития осложнений и контроля эффективности лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Riva C, Ross B, Benedek GB. Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol.* 1972;11(11):936–944.
2. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Книжный дом «Либроком», 2013. 496 с. ISBN 978-5-9710-3329-5. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors. M.: Book house "LIBROKOM", 2013. 496 p. ISBN 978-5-9710-3329-5. In Russian].
3. Anderson RR, Parrish JA The optics of human skin. *J Invest Dermatol.* 1981;77(1):13–19. doi:10.1111/1523-1747.ep12479191
4. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology.* 2013;50(5–6):241–255. doi:10.3233/BIR-13064
5. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascular Pharmacology.* 2017;90:1–7. doi:10.1016/j.vph.2017.01.004
6. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине:

проблемы и перспективы. Альманах клинической медицины. 2016;44(2):249–259. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259 [Lapitan DG, Rogatkin DA. Functional studies on blood microcirculation system with laser Doppler flowmetry in clinical medicine: problems and prospects. Almanac Clin Med. 2016;44(2):249–259. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259. In Russian].

7. Shepherd AP, Öberg PÅ. (Eds.) Laser-Doppler blood flowmetry. Springer Science & Business Media. 2013;107:394. doi:10.1007/978-1-4757-2083-9

8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151

9. Yannoutsos A, Levy BI, Safar ME, Slama G, Blacher J. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. Hypertension. 2014;32(2):216–224. doi:10.1097/HJH.0000000000000021

10. Rizzoni D, De Ciuceis C, Salvetti M, Paini A, Rossini C, Agabiti-Rosei C et al. Interactions between macro- and microcirculation: are they relevant? High Blood Press Cardiovasc Prevent. 2015;22(2):119–128. doi:10.1007/s40292-015-0086-3

11. Tzani G, Dimopoulos S, Manetos C, Koroboki E, Manios E, Vasileiadis I et al. Muscle microcirculation alterations and relation to dipping status in newly diagnosed untreated patients with arterial hypertension — a pilot study. Microcirculation. 2017;24(7):12384. doi:10.1111/micc.12384

12. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients. Curr Hypertens Rep. 2015;17(5):33. doi:10.1007/s11906-015-0543-3

13. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension. 1999;34(4):655–658. doi:10.1161/01.HYP.34.4.655

14. Antonios TF. Microvascular angina in essential hypertension. Chest Pain with Normal Coronary Arteries. Springer London. 2013. P.121–126.

15. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest. 1997;99(3):1873–1879. doi:10.1172/JCI119354

16. Мордвинова Е. В., Ощепкова Е. В., Федорович А. А., Рогоза А. Н. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):18–27. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogoza AN. Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2014;13(4):18–27. In Russian].

17. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010;9(1):49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2010;9(1):49–60. In Russian].

18. Gryglewska B, Gluszevska A, Zarzycki B, Dzieza-Grudnik A, Fedyk-Lukasik M, Major P et al. Post occlusive reactive hyperemic response of skin microcirculation in extremely obese hypertensive

and non-hypertensive patients after bariatric surgery. Hypertension. 2017;35: e243. doi:10.1097/01.hjh.0000523704.64968.64

19. Рогаткин Д. А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo. Лекция. Медицинская физика. 2017;4:75–93. [Rogatkin DA. Physical foundations of modern optical methods for studying microhemodynamics in vivo. Lecture. Medical physics. 2017;4:75–93. In Russian].

20. Куликов Д. А., Глазков А. А., Ковалева Ю. А., Балашова Н. В., Куликов А. В. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2017;20(4):279–285. doi:10.14341/DM8014. [Kulikov DA, Glazkov AA, Kovaleva YA, Balashova NV, Kulikov AV. Prospects of Laser Doppler flowmetry application in assessment of skin microcirculation in diabetes. Diabetes Mellitus. 2017;20(4):279–285. doi:10.14341/DM8014. In Russian].

21. Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ et al. Role of sensory nerves in the rapid cutaneous vasodilator response to local heating in young and older endurance-trained and untrained men. Experimental Physiology. 2011;96(2):163–170. doi:10.1113/expphysiol.2010.055434

22. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods. 2007;39:175–191. doi:org/10.3758/BF03193146

23. Кириченко Л. Л., Шарандак А. П., Цека О. С., Королев А. П., Вострякова О. В., Вашева Ж. И. и др. Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4 (4):21–28. [Kirichenko LL, Sharandak AP, Tseka OS, Korolev AP, Vostryakova OV, Vasheva ZhI et al. Vascular and platelet hemostasis and microcirculation in arterial hypertension patients. Cardiovasc Ther and Prevent. 2005;4 (4):21–28. In Russian].

24. Brunt VE, Minson CT. Cutaneous thermal hyperemia: more than skin deep. J Appl Physiol. 2011;111(1):5–7. doi:10.1152/japplphysiol.00544.2011

25. Choi PJ, Brunt VE, Fujii N, Minson CT. New approach to measure cutaneous microvascular function: an improved test of NO-mediated vasodilation by thermal hyperemia. J Appl Physiol. 2014;117 (3):277–283. doi:10.1152/japplphysiol.01397.2013

26. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2017;16 (1):1–12. doi:10.1186/s12933-016-0487-1

27. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. Microvasc Res. 2010;79(2):102–108. doi:10.1186/s12933-016-0487-1

28. Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. Physiology. 2007;585(1):295–303. doi:10.1113/jphysiol.2007.143867

29. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. J Appl Physiol. 2003;95 (2):504–510. doi:10.1152/japplphysiol.00254.2003

30. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. Hypertension. 2011;29(8):1569–1576. doi:10.1097/HJH.0b013e328348b653

Информация об авторах

Глазкова Полина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Терпигорев Станислав Анатольевич — доктор медицинских наук, руководитель отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Куликов Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Иванова Надежда Андреевна — доктор медицинских наук, старший лаборант отделения профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»;

Глазков Алексей Андреевич — научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского».

Author information

Polina A. Glazkova, MD, Junior Researcher, Laboratory of Medical and Physical Research, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Stanislav A. Terpigorev, MD, PhD, DSc, Head, Profpathology and Medical Examination Unit, Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Dmitriy A. Kulikov, MD, PhD, Academic Secretary, Associate Professor, Endocrinology Department, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Nadezhda A. Ivanova, MD, PhD, DSc, Senior Lab Assistant, Department of Occupational pathology and Medical Examination, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI");

Alexey A. Glazkov, MD, Researcher, Laboratory of Medical and Physical Research, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI").

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-089.843:599.323

Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих эффектов консервирующего раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта и раствора Кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы

М. М. Галагудза^{1,2}, С. М. Минасян¹,
Ю. В. Дмитриев¹, Я. И. Полещенко²,
П. Ю. Шубина², Е. С. Процак², И. С. Усков¹,
Д. Л. Сонин², А. А. Кутенков², Т. Д. Власов²

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», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ
им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
20.12.18 и принята к печати 27.12.18.

Резюме

Цель исследования. Провести сравнение кардиопротективной эффективности консервирующего раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта и раствора Кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 12 крысах стока Wistar. Животные были разделены на группы в зависимости от использованного консервирующего раствора: 1) раствор на основе буфера Кребса–Хенселейта ($n = 7$), 2) Кустодиол ($n = 5$). Каждый эксперимент состоял из забора донорского сердца крысы, его консервации соответствующим кардиopleгическим раствором, гетеротопической трансплантации крысе-реципиенту с последующей эксплантацией и оценкой сократительной способности левого желудочка на модели Лангендорфа, а также гистохимическим определением объема необратимого повреждения миокарда. Коронарный кровоток в донорском сердце оценивали *in vivo* методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии. Через 3 часа после запуска кровотока донорское сердце экспантировалось и подключалось к аппарату Лангендорфа для оценки сократимости левого желудочка, а затем миокард подвергался гистохимическому исследованию для установления объема необратимого повреждения миокарда путем окрашивания его срезов 1-процентным раствором трифенилтетразоля хлорида. **Результаты.** В группе кардиopleгического раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта было выполнено 7 опытов. Размер необратимого повреждения миокарда составил $3,5 \pm 1,2\%$, объемная скорость коронарного кровотока — $4,5 \pm 1,3$ мл/мин, пульсовое давление в левом желудочке экспантированного сердца на аппарате Лангендорфа — $70 \pm 6,3$ мм рт. ст. при диастолическом давлении 10 мм рт. ст. В группе Кустодиола ($n = 5$) ни в одном из опытов после запуска кровотока транспантированное сердце не начало сокращаться, все 5 сердец остались в состоянии асистолии. В связи с этим после

окончания 3-часового периода реперфузии определение сократительной способности левого желудочка на аппарате Лангендорфа не осуществлялось. Коронарный кровоток составил всего $0,4 \pm 0,1$ мл/мин, что, вероятно, является следствием неадекватной кардиопротекции Кустодиолом. Из-за отсутствия адекватной реперфузии было невозможно точно оценить объем необратимого повреждения миокарда в группе Кустодиола. **Выводы.** Методика гетеротопической трансплантации сердца у крыс является адекватной и информативной для исследования ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и для исследования методов защиты донорского сердца и позволяет оценивать эффективность кардиоплегических и кардиоконсервирующих растворов. Кардиоплегический раствор на основе буфера Кребса–Хенселейта в сравнении с раствором Кустодиол обладает более выраженной кардиопротективной эффективностью при экспериментальной гетеротопической трансплантации донорского сердца.

Ключевые слова: внутрисердечная гемодинамика, пульсовое внутрижелудочковое давление, кардиопротекция, консервирующий раствор, скорость коронарного потока, трансплантация донорского сердца

Для цитирования: Галагудза М. М., Минасян С. М., Дмитриев Ю. В., Полещенко Я. И., Шубина П. Ю., Процак Е. С., Усков И. С., Сонин Д. Л., Кутенков А. А., Власов Т. Д. Сравнение гемодинамических и инфаркт-лимитирующих эффектов консервирующего раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта и раствора Кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):84–89. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-84-89

Comparison of hemodynamic and infarct-limiting effects of preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the rat model of heterotopic heart transplantation

M. M. Galagudza^{1,2}, S. M. Minasian^{1,2},
Yu. V. Dmitriev¹, Ya. I. Poleshenko²,
P. Yu. Shubina², E. S. Protsak², I. S. Uskov¹,
D. L. Sonin¹, A. A. Kutenkov², T. D. Vlasov²

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Mikhail M. Galagudza,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru

Received 20 December 2018;
accepted 27 December 2018.

Abstract

Objective. To compare the cardioprotective efficacy of a preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the model of heterotopic heart transplantation in rat. **Design and methods.** A study was conducted on 12 Wistar rats. The animals were divided into groups depending on the preservation solution used: 1) Krebs–Henseleit buffer-based solution ($n = 7$), 2) HTK ($n = 5$). Each experiment consisted of collecting donor heart, preserving it with an appropriate cardioplegic solution, heterotopic transplantation into a recipient rat followed by explantation and evaluation of left ventricular contractility using the Langendorff model and histochemical assessment of the irreversible myocardial damage. Coronary blood flow in the donor heart was assessed *in vivo* using ultrasound doppler flowmetry. After 3 hours, the donor heart was explanted and connected to the Langendorff apparatus to assess left ventricular contractility, and the myocardium was subjected to histochemical staining with 1 % triphenyltetrazolium chloride for the assessment of the irreversible myocardial

damage. **Results.** In the group of Krebs–Henseleit buffer-based cardioplegic solution, 7 experiments were performed. Myocardial infarct size was $3,5 \pm 1,2\%$, the coronary flow rate was $4,5 \pm 1,3$ ml/min, and the developed left ventricular pressure of the donor heart was $70 \pm 6,3$ mmHg at diastolic left ventricular pressure of 10 mmHg. In the HTK solution group ($n = 5$), in all of the experiments after the start of blood flow, the transplanted heart did not begin to contract, and all 5 hearts remained in an asystole state. Therefore, after the end of the 3-hour reperfusion period, the assessment of the contractility of the left ventricle using the Langendorff apparatus was not carried out. Coronary flow rate was only $0,4 \pm 0,1$ ml/min, probably resulting from inadequate cardioprotection with HTK solution. Due to the lack of adequate reperfusion, the accurate assessment of the irreversible myocardial damage was impossible in the HTK solution group. **Conclusions.** The technique of heterotopic heart transplantation in rats is adequate and informative for the study of ischemia-reperfusion myocardial damage as well as for the study of the effectiveness of cardioplegic and cardiac preservation solutions. Cardioplegic solution based on Krebs–Henseleit buffer demonstrated greater cardioprotective effectiveness in our model compared to HTK solution.

Key words: intracardiac hemodynamics, developed left ventricular pressure, cardioprotection, preservation solution, coronary flow rate, donor heart transplantation

For citation: Galagudza MM, Minasian SM, Dmitriev YuV, Poleshenko YaI, Shubina PYu, Protsak ES, Uskov IS, Sonin DL, Kutenkov AA, Vlasov TD. Comparison of hemodynamic and infarct-limiting effects of preservation solution based on Krebs–Henseleit buffer and HTK solution in the rat model of heterotopic heart transplantation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(1):84–89. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-84-89

Введение

Разработка новых кардиоплегических и органоконсервирующих растворов является актуальной задачей современной кардиохирургии и трансплантологии [1–6]. Наиболее простой и распространенной экспериментальной моделью для исследования эффективности кардиоплегических и кардиоконсервирующих растворов является методика перфузии изолированного сердца по Лангендорфу [1–5]. Одним из серьезных недостатков этой модели является невозможность осуществить реперфузию сердца нативной кровью животного, что, безусловно, вносит свои коррективы в результаты [1]. Исходная перфузия кристаллоидным раствором Кребса–Хенселейта перед введением в коронарное русло сердца кардиоплегического/консервирующего раствора также не является оптимальной, особенно в контексте изменений микроциркуляторного русла и эндотелиальной дисфункции. Альтернативой может являться трансплантация сердца. Если на крупных лабораторных животных эта процедура по технике исполнения эквивалентна трансплантации сердца у человека, то у мелких грызунов классическая ортотопическая трансплантация сердца с искусственным кровообращением на данный момент развития экспериментальных подходов неосуществима. Для таких животных разработана модель гетеротопической пересадки сердца, когда донорское сердце пересаживается в брюшную полость, после пересадки не выполняет насосной функции, а животное-реципиент обеспечивает его перфузию кровью [8, 9]. Фактически данный экспериментальный прием эквивалентен длительной перфузии изолированного сердца аллогенной кровью.

В рамках пилотного проекта по внедрению данной методики нами было выполнено исследование сравнительной эффективности двух кардиоплегических растворов: Кустодиола и кардиоплегического раствора собственной разработки на основе буфера Кребса–Хенселейта. Растворы этой серии были разработаны ранее и исследованы на общепринятой модели перфузии изолированного сердца по Лангендорфу; некоторые растворы этой линейки показали высокую эффективность в сравнении с кардиоплегическим раствором госпиталя святого Томаса № 2 и Кустодиолом [2, 4, 5]. Кустодиол в качестве раствора сравнения был выбран как широко используемый для консервации донорских органов, а также для кристаллоидной кардиopleгии [7]. В ходе дальнейших мероприятий по совершенствованию растворов данной серии было решено протестировать их на модели гетеротопической трансплантации сердца у крыс.

Цель исследования — изучить кардиопротективные эффекты консервирующего раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта и раствора Кустодиол на модели гетеротопической трансплантации сердца крысы.

Материалы и методы

Данное исследование включало в себя 2 экспериментальные группы, единственное отличие между которыми заключалось в различных кардиоплегических растворах, вводимых в коронарное русло донорского сердца. Все эксперименты проводились на крысах стока Вистар SPF категории (питомник «Пушино») массой 230–270 г. Содержание живот-

ных и методика проведения экспериментов полностью соответствовали принципам гуманного обращения с животными и были одобрены биоэтической комиссией. Животные распределялись случайным образом. Каждый эксперимент состоял из изъятия донорского сердца крысы, его консервации соответствующим кардиоплегическим раствором, гетеротопической трансплантации крысе-реципиенту после стандартного времени экспозиции с последующей эксплантацией, оценкой сократительной способности левого желудочка на модели Лангендорфа и гистохимическим определением объема необратимого повреждения миокарда с помощью окрашивания трифенилтетразолия хлоридом (ТТХ). Крысы-доноры наркотизировались хлоралгидратом внутривенно в дозе 450 мг/кг, подключались к аппарату искусственной вентиляции легких, после широкой двухсторонней торакотомии с пересечением грудины и перевязкой всех вен, впадающих в камеры сердца единой лигатурой, сердце эксплантировалось и сразу же консервировалось *ex vivo* кардиоплегическим раствором, вводимым в восходящую аорту ретроградно в течение 10 минут под постоянным перфузионным давлением 80 мм рт. ст. Температура вводимого раствора при этом составляла +5 °С. После окончания перфузии сердце находилось в охлажденном до +5 °С соответствующем консервирующем растворе; до момента запуска кровотока в нем при трансплантации проходило в среднем 2 часа.

Животных-реципиентов наркотизировали изофлюраном (1,5–1,8 %) через маску на спонтанном дыхании. После выполнения продольной срединной лапаротомии с использованием микрохирургической техники и стереомикроскопа в инфраренальном сегменте аорта и задняя полая вена выделялись на протяжении 15–20 мм. Затем формировались артериальный анастомоз между аортой крысы-реципиента и восходящей аортой донорского сердца и венозный анастомоз между стволом легочной артерии донорского сердца и задней полую веной реципиента. После проведения окончательного гемостаза и контроля инородных тел на брюшную аорту проксимальнее анастомоза накладывался доплеровский датчик (Transonic Inc., США) для измерения объемной скорости кровотока, которая равнялась величине коронарного кровотока в донорском сердце, так как дистальный сегмент брюшной аорты оставался перевязанным. Затем лапаротомная рана ушивалась, и животное-реципиент оставалось под анестезией в течение 3 часов. После повторной лапаротомии донорское сердце эксплантировалось и подключалось к аппарату Лангендорфа для оценки сократимости левого желудочка, а затем

миокард подвергался гистохимическому исследованию для установления объема необратимого повреждения миокарда путем окрашивания его срезов 1-процентным раствором ТТХ. Таким образом, оценочными критериями состояния трансплантированного сердца являлись: размер необратимого повреждения миокарда, сократимость левого желудочка *ex vivo*, объемная скорость коронарного кровотока. Результаты представлены в виде «среднее $\pm$ среднеквадратическое отклонение».

Результаты и их обсуждение

В группе кардиоплегического раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта было выполнено 7 опытов. Размер необратимого повреждения миокарда составил $3,5 \pm 1,2\%$, объемная скорость коронарного кровотока — $4,5 \pm 1,3$ мл/мин, пульсовое давление в левом желудочке эксплантированного сердца на аппарате Лангендорфа — $70 \pm 6,3$ мм рт. ст. при диастолическом давлении 10 мм рт. ст.

В группе Кустодиола ($n = 5$) ни в одном из опытов после запуска кровотока трансплантированное сердце не начало сокращаться, все 5 сердец остались в состоянии асистолии. В связи с этим после окончания 3-часового периода реперфузии определение сократительной способности левого желудочка на аппарате Лангендорфа не осуществлялось. Коронарный кровоток составил всего $0,4 \pm 0,1$ мл/мин, что соответствует 10 % от нормы и, вероятно, является следствием тяжелого ишемического-реперфузионного повреждения миокарда и микрососудистого русла из-за неадекватной кардиопroteкции Кустодиолом. Вследствие отсутствия адекватной реперфузии была значительно затруднена интерпретация результатов окрашивания срезов миокарда ТТХ. Несмотря на то, что визуально объем необратимо поврежденного миокарда был значительным, точное определение стандартными программными методами из-за некачественной «отмывки» срезов в процессе реперфузии не представлялось возможным. Все это послужило основанием для ограничения данной экспериментальной группы столь малым числом экспериментов.

Данное сравнительное исследование Кустодиола и кардиоплегического раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта не является первым. Ранее на модели перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу сравнительное исследование различных кардиоплегических растворов также показало более низкую эффективность Кустодиола не только в сравнении с различными кардиоплегическими растворами, созданными на основе буфера Кребса–Хенселейта, но и в сравнении с раствором госпиталя святого Томаса № 2 [2, 5]. Сопоставимые

с этими результатами, полученные в настоящей работе на модели гетеротопической трансплантации сердца у крыс данные позволяют считать данную методику адекватной и пригодной для дальнейших исследований в этом направлении. Очевидно, что для растворов с низким кардиопротективным потенциалом необходимо уменьшать время ишемии с целью получения пригодных для количественного анализа результатов. Также, вопреки распространенному мнению, перфузия на аппарате Лангендорфа исходно функционально скомпрометированного сердца с целью оценки его сократительной способности вполне возможна. При этом, несмотря на то, что истинная величина диастолического давления в левом желудочке при естественной преднагрузке неизвестна, создание фиксированного диастолического давления за счет дозированного увеличения объема левожелудочкового баллона позволяет получить объективную информацию о систолической функции.

Выводы

Методика гетеротопической трансплантации сердца у крыс является адекватной и информативной для исследования ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и для исследования методов защиты донорского сердца. В частности, данная методика позволяет оценивать эффективность кардиоплегических и кардиоконсервирующих растворов. Кардиоплегический раствор на основе буфера Кребса–Хенселейта продемонстрировал более высокую эффективность в исследовании на данной модели, чем Кустодиол.

Финансирование

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 Foundation of the Fundamental Research # 17-04-02061 «MicroRNA-223-5p and -3p-dependent mechanisms of the necroptosis in myocardium of the heart allograft in the transplantation of the donor's heart».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л., Боброва Е. А., Зверев Д. А., Королёв Д. В. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009;4(32):54–59. [Minasian SM, Galagudza MM, Sonin DL, Bobrova EA, Zverev DA, Korolev DV et al. The technique of isolated rat heart perfusion. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2009;4(32):54–59. In Russian].
2. Минасян С. М., Галагудза М. М., Васильева М. С., Курापеев Д. И., Зверев Д. А. Защита миокарда от глобальной ишемии/реперфузии с использованием кардиоплегического раствора на основе буфера Кребса–Хенселейта. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2010;(96)4:353–361. [Minasian SM, Galagudza MM, Vasil'eva MS, Kurapeev DI, Zverev DA. Myocardial protection against global ischemia-reperfusion with use of Krebs–Henseleit buffer-based cardioplegic solution. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology. 2010;(96)4:353–361. In Russian].
3. Минасян С. М., Галагудза М. М., Дмитриев Ю. В., Карпов А. А., Боброва Е. А., Красичков А. С. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2014; 3(51): 4–16. [Minasian SM, Dmitriev YuV, Karpov AA, Bobrova EA, Krasichkov AS et al. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2014;3(51):4–16. In Russian].
4. Минасян С. М., Дмитриев Ю. В., Галагудза М. М., Карпов А. А., Боброва Е. А., Власов Т. Д. Исследование инфаркт-лимитирующего эффекта консервирующих растворов на модели длительной холодовой консервации изолированного сердца крысы. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2015;3(55):78–81. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-3-78-81> [Minasian SM, Dmitriev YV, Galagudza MM, Karpov AA, Bobrova EA, Vlasov TD. The investigation of infarct-limiting effects of preservation solutions in the rat model of long-time static cold storage of isolated rat heart. Regionarnoye Kровоobrashcheniye i Mikrotsirkulyatsiya = Regional hemodynamics and microcirculation. 2015;3(55):78–81. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-3-78-81> In Russian].
5. Minasian S, Galagudza M, Dmitriev Y, Kurapeev D, Vlasov T. Myocardial protection against global ischemia with Krebs–Henseleit buffer-based cardioplegic solution. J Cardiothorac Surg. 2013;8: 60. doi:10.1186/1749-8090-8-60
6. Minasian S, Galagudza M, Dmitriev Y, Karpov A, Vlasov T. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. J Cardiovasc Thorac Surg. 2015. 20(4):510–9. doi:10.1093/icvts/ivu432
7. Edelman J, Seco M, Dunne B, Matzelle S, Murphy M, Joshi P et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg. 2013;2(6):717–728. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.10
8. Ruzza A, Vespignani R, Czer L, De Robertis M, Wu G, Trento A. Heterotopic heart transplantation in rats: improved anesthetic and surgical technique. Transplant Proceedings. 2010;42:3828–3832. doi:10.1016/j.transproceed.2010.07.097
9. Shan J, Huang Y, Li F, Luo L, Li C, Ke N et al. A modified technique for heterotopic heart transplantation in rats. J Surg Res. 2010;164(1):155–161. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.05.024>

Информация об авторах

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

Минасян Саркис Минасович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Полещенко Яна Игоревна — студентка ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Шубина Полина Юрьевна — студентка ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Процак Егор Сергеевич — студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Усков Иван Сергеевич — лаборант-исследователь Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сонин Дмитрий Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кутенков Алексей Анатольевич — студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Власов Тимур Дмитриевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патофизиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Author information

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

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

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

Yana I. Poleshenko, Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Polina Y. Shubina, Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Egor S. Protsak, Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Ivan S. Uskov, MD, Technician, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry L. Sonin, MD, PhD, Head, Laboratory of Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey A. Kutenkov, Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Timur D. Vlasov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pathophysiology at the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

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

Определение артериального давления по тонам Короткова при наличии «аускультативного провала»

В. М. Тихоненко, В. В. Пивоваров, А. Ю. Кормилицын, Г. К. Зайцев
Непубличное акционерное общество
«Институт кардиологической техники» (ИНКАРТ),
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Зайцев Глеб Константинович,
НАО «ИНКАРТ»,
Выборгское ш., д. 22 А, литер А,
Санкт-Петербург, Россия, 194214.
E-mail: gkz@incart.ru

*Статья поступила в редакцию
15.03.18 и принята к печати 18.12.18.*

Резюме

Цель исследования — оценить клиническое значение аускультативного провала (АП) при суточном мониторинге артериального давления (СМАД) по тонам Короткова (ТК) и его возможные причины. **Материалы и методы.** Проведен СМАД у 60 больных в возрасте от 22 до 85 лет (средний возраст 51,3 года) среди которых было 24 женщины и 36 мужчин. У 24 пациентов диагностирована артериальная гипертензия. Было отобрано 2333 «незашумленных» измерений артериального давления (АД) при отсутствии экстрасистолии (от 28 до 73 у каждого человека, в среднем 38,9). Десяти пациентам с выявленным АП проводилась синхронная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), давления в плечевой манжете и фонограммы ТК на правой руке и непрерывной неинвазивной кривой АД в пальце левой руки методом разгруженной артерии. **Результаты.** При суточном наблюдении АП был выявлен у 43 из 60 обследованных больных (71,7%). Установлено, что АП сопровождается снижением амплитуды пульсаций давления в манжете, а по его окончании происходит восстановление амплитуды. Такая синхронная динамика ТК и амплитуды пульсаций давления наблюдалась во всех 124 случаях измерений с АП. Учитывая, что амплитуда пульсаций зависит от соотношения АД и давления в манжете и не зависит от фазы ТК, можно предположить, что АП — это не особенность ТК, а истинные колебания АД. Для проверки данного предположения давление в манжете и ТК сопоставляли с данными непрерывного измерения давления в артерии. Во всех случаях, когда давление в артерии во время систолы превышало давление в манжете, появлялись ТК. В дальнейшем колебания АД приводили к уменьшению систолического АД и давление в артерии не достигало давления в манжете, ТК не регистрировались. Дальнейшее снижение давления в манжете приводило к повторному появлению ТК. **Выводы.** Феномен АП связан не с индивидуальными особенностями ТК, а с истинными, в основном дыхательными колебаниями систолического АД. Первое и повторное появление ТК показывает уровень систолического АД в разные моменты дыхательных колебаний АД и может косвенно свидетельствовать о величине таких колебаний.

Ключевые слова: аускультативный провал, тоны Короткова, непрерывное неинвазивное измерение артериального давления

Для цитирования: Тихоненко В. М., Пивоваров В. В., Кормилицын А. Ю., Зайцев Г. К. Определение артериального давления по тонам Короткова при наличии «аускультативного провала». Артериальная гипертензия. 2019;25(1):90–96. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-90-96

Evaluation of blood pressure using Korotkoff's sounds in case of auscultatory gap

V. M. Tikhonenko, V. V. Pivovarov,
A. Y. Kormilitsyn, G. K. Zaitsev
JSC INKART, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Gleb K. Zaitsev,
JSC INKART,
22A, letter A Viborgskoe shosse,
St Petersburg, Russia, 194214.
E-mail: gkz@incart.ru

Received 15 March 2018;
accepted 18 December 2018.

Abstract

Objective. To assess the clinical significance of auscultatory gap (AG) found by the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) using the Korotkoff's sounds (KS) and its potential causes. **Design and methods.** 24-hour ABPM was performed in 60 patients (mean age 51,3 years, range 22–85 years), including 24 women and 36 men. In 24 patients, hypertension was diagnosed. In total, 2333 blood pressure (BP) measurements without “noise contamination” were selected for subsequent analysis (38,9 measurements per patient; from 28 to 73 measurements). The simultaneous recording of electrocardiogram (ECG), brachial cuff pressure, and KS phonograms on the right hand, as well as continuous recording of non-invasive BP curve in the left finger using the volume clamp technique were performed in 10 patients with AG. **Results.** Based on the 24-hour ABPM, AG was shown in 43 of 60 subjects (71,7%). The AG was found to be associated with a decreased amplitude of fluctuations of the cuff pressure; upon its termination, the amplitude recovered. The above synchrony of changes in KS and amplitude of pressure fluctuations was found in all 124 cases which demonstrated AG during BP measurement. We assume that AG is a true variation of BP rather than a feature of KS, as the fluctuation amplitude depends on the ratio of BP and cuff pressure but does not depend on the KS phase. To test the hypothesis, the cuff pressure and KS were compared to the continuously monitored arterial pressure. When the systolic arterial pressure exceeded the cuff pressure, the KS appeared. Later on, the BP fluctuations led to a decrease in systolic BP; the arterial pressure did not reach the cuff pressure and, therefore, KS were not recorded. Subsequent decrease in the cuff pressure led to re-appearance of KS. **Conclusions.** The auscultative gap phenomenon is associated with true (mostly respiratory) variations of systolic BP rather than with features of KS in individual patients. The initial and repetitive KS occur at certain systolic BP levels depending on the BP respiratory fluctuations and may indirectly indicate the amplitude of fluctuations.

Key words: auscultatory gap, Korotkoff's sounds, continuous non-invasive blood pressure measurement

For citation: Tikhonenko VM, Pivovarov VV, Kormilitsyn AY, Zaitsev GK. Evaluation of blood pressure using Korotkoff's sounds in case of auscultatory gap. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25 (1):90–96. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-90-96

Введение

Одним из ограничений акустического метода измерения артериального давления (АД) по Короткову считается появление у некоторых больных так называемого аускультативного провала (АП) [1, 2], когда появившиеся тоны Короткова (ТК) исчезают

при дальнейшем снижении давления в манжете, а затем вновь появляются при более низком значении давления. Данный феномен препятствует однозначному определению систолического АД (САД), так как нет четких рекомендаций о том, какой момент появления ТК (первый или второй) считать

точкой САД [3]. У некоторых больных подобные расхождения могут достигать 15 мм рт. ст. и более и приводить к неверным выводам о наличии или отсутствии артериальной гипертензии (АГ).

Этот феномен встречается и при суточном мониторинговании АД (СМАД) [4], снижая точность метода. Его распространенность при СМАД и влияние на получаемые результаты практически не изучены.

Цель настоящей работы — оценить клиническое значение АП при СМАД и его возможные причины.

Материалы и методы

Обследовано 60 больных в возрасте от 22 до 85 лет (средний возраст $51,3 \pm 14,9$ года), среди которых было 24 женщины и 36 мужчин. У 24 пациентов была диагностирована АГ 1–2-й степени, причем у 10 из них отмечено повышение в основном САД, а у 14 — повышение систолического и диастолического АД (ДАД). Еще у 11 человек значения АД были в пределах пограничной АГ, а у 25 — в пределах нормальных значений. Данные СМАД были получены с помощью комплекса холтеровского мониторингования «Кардиотехника-07-АД-3» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия), в котором для измерения АД используются два метода — акустический по Короткову и осциллометрический, и регистрация ТК и давления в манжете во время измерения осуществляется синхронно с электрокардиограммой (ЭКГ).

Учитывая, что при возникновении аритмии во время измерения АД тоже может наблюдаться исчезновение ТК, для исследования отбирались больные с синусовым ритмом без частой экстрасистолии — при числе экстрасистол за сутки более 5 000 пациенты исключались. У двух человек не были выявлены нарушения ритма за сутки, у 55 лиц зарегистрирована редкая экстрасистолия не более 500 за сутки и только у троих — более частая. Для дальнейшего анализа отбирались только измерения АД, во время которых не наблюдались аритмии — если экстрасистолия возникала вблизи момента измерения САД (2 сердечных цикла до появления ТК, до цикла с максимальным уровнем ТК), то такое измерение исключалось.

В исследование включались только «незашумленные» измерения АД — если при измерении возникали помехи, препятствующие точному выявлению ТК или измерению амплитуды пульсаций давления в манжете, то такие измерения исключались. Всего у 60 больных было отобрано 2333 измерения АД от 28 до 73 у каждого человека (в зависимости

от количества забракованных измерений), в среднем $38,9 \pm 11,1$ (Ср. $\pm$ СКО).

На следующем этапе исследования 10 пациентам проводилась синхронная регистрация ЭКГ, давления в плечевой манжете и фонограммы ТК на правой руке и непрерывной кривой АД в пальце левой руки неинвазивным методом разгруженной артерии [5–8]. Для второго этапа исследования отбирались пациенты с отсутствием разницы АД на правой и левой руках (разница менее 5 мм рт. ст.), у которых был выявлен АП при суточном мониторинговании АД и которые дали информированное согласие. Для измерений использовался прибор «Кардиотехника-САКР» (Инкарт, Санкт-Петербург, Россия). Давление в пальце корректировалось к уровню расположения сердца. Исследование проводилось в кабинете в положении исследуемого сидя. Для каждого больного проводилось 10 измерений АД манжеточным методом с интервалом 5 минут. В течение всего времени проводилась непрерывная регистрация АД в пальце. Методика совместного анализа позволяла детально интерпретировать особенности возникновения ТК при вариациях АД.

Согласно выполненным различными авторами исследованиям, неинвазивный метод разгруженной артерии представляет достаточную точность оценки изменения АД и является допустимой альтернативой инвазивному измерению АД в задачах оценки изменения давления. В исследовании G. Parati и соавторов (1989) показано, что расхождение абсолютных значений САД и ДАД, полученных в состоянии покоя одновременно методом разгруженной артерии в пальце и инвазивным методом в лучевой артерии, составляет $5,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. [9]. Величины вариаций давления во время выполнения нагрузочных тестов совпадали, и расхождение не превышало 4,3 мм рт. ст. для САД и 2 мм рт. ст. для ДАД. В другой работе авторы сравнивали метод разгруженной артерии в пальце с инвазивным измерением во время проведения хирургических операций [10]. Было показано, что значения САД и ДАД, полученные двумя методами, значимо коррелируют (коэффициент корреляции 0,96 и 0,93 соответственно), при этом разница измерений не зависит от частоты сердечных сокращений и уровня АД.

При статистической обработке полученных результатов нами использовались метод Стьюдента для параметрических и точный метод Фишера для непараметрических данных.

Результаты и обсуждение

При суточном наблюдении АП был выявлен у 43 из 60 обследованных больных (71,7%). У большинства пациентов АП встречался в одном (11 слу-

чаев) или двух измерениях (16 случаев), однако у шести он был выявлен в 5 и более измерениях АД (до 14 за сутки). В среднем по всей группе больных число измерений с АП составило $4,9 \pm 5,1$ % от всех измерений АД.

Согласно международному протоколу IP2 валидации приборов измерения АД [11], точность принято классифицировать в следующих интервалах: А 0–5 мм рт. ст., В 6–10 мм рт. ст., С 11–15 мм рт. ст. и D > 15 мм рт. ст. По указанным границам было произведено разделение на группы разницы давления при появлении первого и второго ТК. У большинства больных она была небольшой. Менее 10 мм рт. ст. (интервал А, В) у 17 пациентов (28,3%), от 11 до 14 мм рт. ст. — у 25 больных, но у 18 человек (30%) она превысила 15 мм рт. ст. (интервал D), доходя до 27 мм рт. ст. (в среднем $19,3 \pm 4,7$ мм рт. ст.). Таким образом, у трети больных возникновение данного феномена могло привести к значительной погрешности в отдельных измерениях АД, а у каждого двадцатого — и к погрешности оценки средних за сутки величин АД.

Феномен АП выявлялся с одинаковой частотой у женщин (74%) и у мужчин (70%), но число измерений с АП и выявляемость АП с разницей давления более 15 мм рт. ст. были незначимо ($p > 0,05$) выше у женщин. У них зарегистрировано $2,5 \pm 0,5$ измерений с АП, тогда как у мужчин — только $1,8 \pm 0,4$. Среди женщин в 39% случаев наличия АП разница давлений превышала 15 мм рт. ст., тогда как у мужчин — только в 24%.

Чаще встречался АП и при увеличении возраста обследованных — у больных до 60 лет включительно он был выявлен в 64% случаев, тогда как после 60 лет — уже в 85% наблюдений (по критерию Хи-квадрат $p = 0,09$). Число измерений АД с АП в суточной записи было в среднем 1,5 при ошибке среднего $\pm 0,6$ у лиц до 40 лет, $1,8 \pm 0,5$ — у лиц в возрасте 40–60 лет и достигало $2,8 \pm 0,3$ у пациентов старше 60 лет.

Наибольшая разница в выявлении АП была у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным АД. При АГ он был выявлен в 82,6% случаев, а при ее отсутствии — только у 64% больных. Выраженные изменения давления, превышающие 15 мм рт. ст., встречались при АГ вдвое чаще, чем при ее отсутствии (43,5% и 22,2%). Также число измерений АД с АП у больных АГ оказалось вдвое больше ($2,9 \pm 0,5$), чем у пациентов без АГ ($1,5 \pm 0,4$, $p < 0,05$), притом, что общее число измерений в этих группах было сопоставимым ($41,2 \pm 2,7$ и $37,9 \pm 2,3$).

Мы отметили, что только у единичных больных феномен АП выявлялся регулярно от измерения к измерению в течение части суток. Это можно было видеть у 3 пациентов. Даже в группе пациентов с выявленным АП он появлялся только в 7,8% измерений и вероятность того, что он появится при повторном измерении, составляла 1 к 13. На основании этого можно рекомендовать при выявлении данного феномена повторить измерение АД (автоматически в случае СМАД или вручную в случае

Рисунок 1. Измерение артериального давления с феноменом аускультативного провала. Пример (сверху вниз) электрокардиограммы, величины давления в манжете, фонограммы тонов Короткова, пульсации давления в манжете в увеличенном масштабе

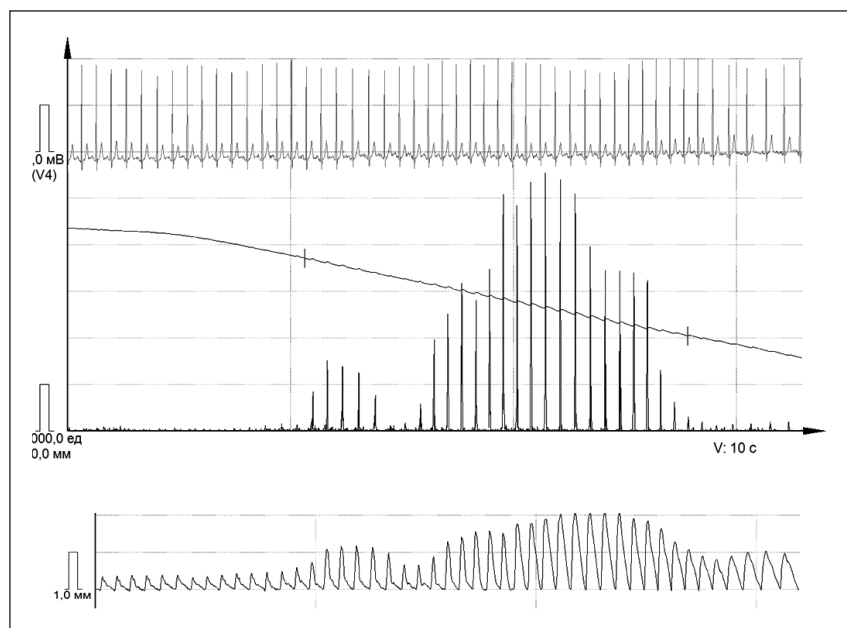
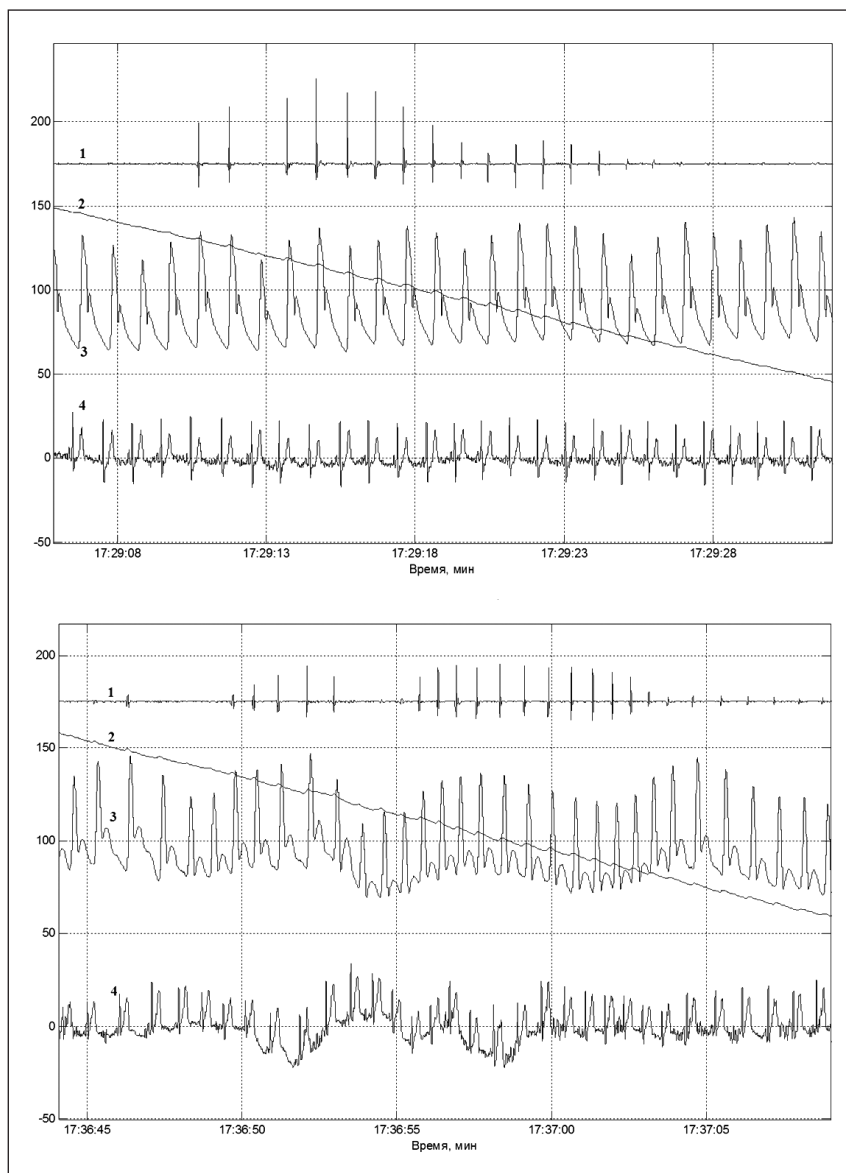


Рисунок 2. Пример (сверху вниз) записи фонограммы тонов Короткова (1), давления в плечевой манжете (2), непрерывного давления в артерии (3) и ЭКГ (4)



Примечание: Верхний фрагмент — незначительные дыхательные колебания артериального давления, не превышающие 10 мм рт. ст., тем не менее могут приводить к выпадению одного тона Короткова. Нижний фрагмент показывает выпадение нескольких тонов Короткова при выраженных колебаниях артериального давления, превышающих 30 мм рт. ст.

разового измерения АД). За редким исключением при повторном измерении АД не будет регистрироваться.

Данный факт несколько противоречит стандартному объяснению происхождения феномена АД. Принято считать, что АД возникает у некоторых больных из-за индивидуальных особенностей ТК — их низкой амплитуды во второй фазе тонов [12–15]. Если бы это была индивидуальная особенность, то АД встречался бы у небольшого числа пациентов, но при этом регистрировался бы воспроизводимо от измерения к измерению. Исходя из полученных результатов, АД наблюдается у большинства пациентов, но в единичных измерениях.

При анализе измерения АД с феноменом АД выявлено, что во время исчезновения тонов происходит и снижение амплитуды пульсаций давления в манжете, а при их повторном появлении — восстановление амплитуды. Это можно видеть на рисунке 1. В измерениях АД с феноменом АД наблюдается не равномерный, а двугорбый график амплитуды пульсаций давления в манжете при уменьшении «постоянного» уровня давления в манжете (рис. 1, нижняя кривая). В данных измерениях и осциллометрический метод измерения приводил к выраженной неоднозначности определения САД и давал значительную погрешность, сравнимую с таковой при применении метода Короткова. В связи с этим осциллометрический ме-

тод подвержен влиянию АП в той же степени, что и метод Короткова.

Такая синхронная динамика ТК и амплитуды пульсаций давления наблюдалась во всех 124 случаях измерений с АП, что исключает случайный характер взаимосвязи. Учитывая, что амплитуда пульсаций зависит от соотношения АД и давления в манжете и не зависит от фазы ТК, можно предположить, что АП — это не особенность ТК, а истинные колебания САД.

Для проверки данного предположения проведена вторая часть исследования, когда давление в манжете и ТК сопоставляли с непрерывно измеренным давлением в артерии. Пример такого измерения показан на рисунке 2. Можно видеть, что когда давление в артерии во время систолы желудочков превышает давление в манжете, появляются ТК. В дальнейшем колебания АД приводят к уменьшению САД, и давление в артерии не достигает давления в манжете — ТК не регистрируются. Дальнейшее снижение давления в манжете приводит к повторному появлению ТК. Таким образом, и первое, и повторное появление ТК показывает уровень САД, только в разные фазы колебаний АД. Наиболее значимым фактором колебания АД у человека в состоянии покоя является дыхание. При вдохе давление уменьшается, при выдохе увеличивается. Пример колебаний АД, вызванных дыханием, приведен на верхнем графике рисунка 2, период дыхания соответствует 3–4 сердечным циклам.

За короткое время второго исследования (65–85 минут) измерения с АП наблюдались у 5 из 10 больных. Во всех случаях возникновения АП соотношение давления в манжете и АД были аналогичны представленным на рисунке 2 — истинные колебания САД, фиксируемые в пальце левой руки, вызывали временное появление ТК тогда, когда значение САД превышало текущий уровень давления в плечевой манжете, и исчезновение ТК в противоположном случае, когда САД становилось ниже текущего уровня давления в плечевой манжете.

Полученные данные позволяют предположить, что феномен АП связан не с индивидуальными особенностями ТК, а с истинными, в основном дыхательными колебаниями САД, и возникает только в том случае, когда изменение САД от сокращения к сокращению сердца превышает величину снижения давления в манжете за это время.

Можно сделать вывод, что при выявлении АП во время офисного измерения АД следует повторить измерение, и с большой вероятностью АП в нем не будет регистрироваться.

При обнаружении АП во время СМАД нужно учесть, в скольких измерениях АД он регистрируется: при единичных измерениях его влияние на результаты будет незначительным, но если он появляется более чем в 20 % измерений (что, по нашим данным, встречается у каждого двадцатого больного), то может привести к неправильной оценке суточного профиля АД (ошибочным выводам), если не учитывать его наличие. В заключении по СМАД следует отражать информацию о частоте феномена АП и его выраженности, это поможет практикующему врачу корректнее интерпретировать результаты обследования. Вероятно, можно рекомендовать разработчикам систем СМАД автоматически выявлять данный феномен и информировать врача о его частоте.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Крылов Д. О. Об определении кровяного давления по звуковому способу Н. С. Короткова. Известия Императорской Военно-медицинской академии. СПб. 1906;13(2):113–135. [Krylov DO. The determination of the blood pressure by the acoustical means of NS Korotkov. Izvestiya Imperatorskoi Voenno-Meditsinskoy Akademii = Reports of the Imperial Military Medicine Academy. 1906;13(2):113–135. In Russian].
2. Коротков Н. С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. Известия Императорской Военно-медицинской академии. СПб. 1905;11(4):365–367. [Korotkoff NS. On the subject of methods of measuring blood pressure. Izvestiya Imperatorskoi Voenno-Meditsinskoy Akademii = Reports of the Imperial Military Medicine Academy. 1905;11(4):365–367. In Russian].
3. Приказ МЗ РФ № 4 от 24 января 2003 г. «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 4 of January 24, 2003 “On measures on improvement of the organization of medical care for patients with arterial hypertension in the Russian Federation”. In Russian].
4. Тихоненко В. М., Рогоза А. Н., Гориева Ш. Б., Павлова Т. С. Два метода измерения АД при суточном мониторинге. Функциональная диагностика. 2007;(1):52–57. [Tikhonenko VM, Rogozha AN, Gorieva SB, Pavlova TS. Two methods of measuring BP with 24-hour ambulatory monitoring. Functional Diagnostics. 2007;(1):52–57. In Russian].
5. Пивоваров В. В., Лебедева М. А., Панкова Н. Б., Носкин Л. А., Румянцев А. Г. Диагностика функционального состояния сердечно-сосудистой системы детского организма методом спиреокардиокардиографии. Российский педиатрический журнал. 2005;8(1):8–12. [Pivovarov VV, Lebedeva MA, Pankova NB, Noskin LA, Rumyantsev AG. Diagnosis of the functional state of the cardiovascular system of the child's body by the method of spiroarteriocardiorhythmography. Russian Pediatric Journal. 2005;8(1):8–12. In Russian].
6. Pivovarov VV. A Spiroarteriocardiorhythmograph. Biomedical Engineering. 2006;40(1):45–47.

7. Pivovarov VV. Information-measuring system for functional diagnostics of nervous regulation of blood circulation. Part II. The implementation. Automation and Remote Control. 2011;72(3): 671–676.
8. Pivovarov VV, Zaitsev GK, Sizov VV. Adaptive exercise stress system SAKR-VELO for Load Tests. Biomedical Engineering. 2015;49 (2):74–78.
9. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. Hypertension. 1989;13 (6 Pt 1):647–655.
10. Martina JR, Westerhof BE, van Goudoever J, de Beaumont EM, Truijzen J, Kim YS et al. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin. Anesthesiology. 2012;116 (5):1092–1103.
11. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G et al. European society of hypertension international protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Pressure Monitoring. 2010;15(1):23–38.
12. Askey JM. The Auscultatory gap in sphygmomanometry. Ann Intern Med. 1974;80(1):94–97.
13. Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. Ann Intern Med. 1996;124 (10):877–883.
14. Frech TM, Penrod J, Battistone MJ, Sawitzke AD, Stults BM. The prevalence and clinical correlates of an auscultatory gap in systemic sclerosis patients. Int J Rheumatol. 2012;2012(1):590845. doi:10.1155/2012/590845
15. Blank SG, West JE, Müller FB, Pecker MS, Laragh JH, Pickering TG. Characterization of auscultatory gaps with wideband external pulse recording. Hypertension. 1991;17(2):225–233.

Информация об авторах

Тихоненко Виктор Михайлович — доктор медицинских наук, профессор центра «Кардиология» СПбГУ, НАО «ИНКАРТ»;

Пивоваров Владимир Вячеславович — доктор технических наук, заместитель директора по науке НАО «ИНКАРТ»;

Кормилицын Александр Юрьевич — технический директор НАО «ИНКАРТ»;

Зайцев Глеб Константинович — научный сотрудник НАО «ИНКАРТ».

Author information

Viktor M. Tikhonenko, MD, PhD, DSc, Professor, Centre “Cardiology” of St Petersburg State University, JSC INKART.

Vladimir V. Pivovarov, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, JSC INKART.

Alexander Yu. Kormilitsyn, Technical Director, JSC INKART.

Gleb K. Zaitsev, Researcher, JSC INKART.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008:618.2

Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности

О. А. Тарасова¹, В. С. Чулков², С. П. Сеницын²,
Н. К. Вереина², Вл. С. Чулков²

¹ Муниципальное автономное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 11»,
Челябинск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Челябинск, Россия

Контактная информация:

Тарасова Олеся Александровна,
МАУЗ «Городская клиническая
больница № 11»,
ул. Дзержинского, д. 15, г. Челябинск,
Россия, 454129.
E-mail: Tarasova.o.a@bk.ru

Статья поступила в редакцию
16.12.18 и принята к печати 12.02.19.

Резюме

Цель исследования. Мы провели кросс-секционное исследование факторов риска и биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых женщин с гипертензивными нарушениями в сравнении с нормотензивными пациентками во время беременности. **Материалы и методы.** Обследовано 117 женщин, из которых 33 — с гипертензивными нарушениями во время беременности, 44 — без гипертензивных нарушений во время беременности. Контрольную группу составили 40 женщин, не имевших беременности в анамнезе. Промежуток времени после родов в среднем составлял от 5 до 19 лет. **Результаты и выводы.** Показано, что у женщин с артериальной гипертензией (АГ) во время беременности в последующем при тщательном обследовании чаще выявляются изменения углеводного и липидного обмена в сочетании с АГ и абдоминальным ожирением, которые составляют кластер метаболического синдрома. Эти изменения также сопровождаются инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дисбалансом адипокинов, изменениями показателей фибринолиза, а также более выраженными изменениями со стороны сердца и сосудов как органов-мишеней при АГ.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность

Для цитирования: Тарасова О. А., Чулков В. С., Сеницын С. П., Вереина Н. К., Чулков Вл. С. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. Артериальная гипертензия. 2019;25(1): 97–104. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104

Risk factors for cardiovascular complications in women with hypertensive disorders during pregnancy

O. A. Tarasova¹, V. S. Chulkov², S. P. Sinitsyn²,
N. K. Vereina², V. I. S. Chulkov²

¹ Municipal Hospital № 11, Chelyabinsk, Russia

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Olesya A. Tarasova,
Municipal Hospital № 11,
17a Dzerzhinsky street, Chelyabinsk,
454129, Russia.
E-mail: Tarasova.o.a@bk.ru

Received 16 December 2018;
accepted 12 February 2019.

Abstract

Objective. We performed a cross-sectional study of risk factors and biomarkers of cardiovascular diseases among young women with hypertensive disorders during pregnancy in comparison with women without hypertension during pregnancy. **Design and methods.** Altogether 117 women were enrolled, 33 were included in the group of hypertensive disorders during pregnancy, and 44 formed the group without hypertension during pregnancy. The control group consisted of 40 patients. The time interval after delivery was on average 5 to 19 years. **Results and conclusions.** Women with hypertension during pregnancy developed changes in carbohydrate and lipid metabolism associated with hypertension and abdominal obesity, which are the components of the cluster of the metabolic syndrome. These changes are also accompanied by insulin resistance, hyperinsulinemia, adipokine imbalance, changes in fibrinolysis and more pronounced remodeling of the heart and vessels as target organs in hypertension.

Key words: pregnancy, hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance

For citation: Tarasova OA, Chulkov VS, Sinitsyn SP, Vereina NK, Chulkov VI. Risk factors for cardiovascular complications in women with hypertensive disorders during pregnancy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):97–104. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104

Введение

Эпидемиологические исследования в кардиологии исторически были ориентированы на мужчин, поскольку мужской пол является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Следовательно, многочисленные диагностические и лечебные стратегии в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин были экстраполированы по результатам этих исследований, проведенных у мужчин, а гендерные различия были нивелированы. В 1980-е годы стало очевидным, что снижение смертности от ССЗ у мужчин не сопровождалось сопоставимо значимым снижением этого показателя у женщин [2]. Одной из возможных причин могут быть именно гендер-специфические особенности сердечно-сосудистой

системы, при которых недооценивалось влияние определенных факторов риска ССЗ у женщин, таких как гипертензивные нарушения во время беременности, применение гормональных препаратов и менопауза [3]. В 2011 году Американская ассоциация кардиологов предложила использовать указание на гипертензивные нарушения во время беременности как фактор риска ССЗ [4]. Современные исследования подтверждают, что гипертензивные нарушения во время беременности связаны с увеличением риска развития эссенциальной гипертензии, преддиабета и сахарного диабета, а также нарушений липидного профиля [5–10]. Однако многие проведенные исследования характеризуются рядом ограничений, в том числе небольшим размером выборки, коротким промежутком наблюдения,

недооценкой вмешивающихся факторов, таких как курение, индекс массы тела (ИМТ) и отягощенный семейный анамнез по ССЗ.

Целью исследования явилась оценка факторов и биомаркеров кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии (АГ) во время беременности в сравнении с нормотензивными пациентками.

Материалы и методы

План исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 09.11.2013 с изменениями, протокол № 6 от 06.06.2017).

Тип исследования: кросс-секционное исследование.

Исследуемая популяция: пациенты амбулаторного звена, обратившиеся к участковому терапевту или кардиологу на базе МАУЗ «Городская клиническая больница № 11» города Челябинска за период 2013–2016 годов.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения в основную группу: указание на наличие АГ во время беременности; возраст от 18 до 44 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические АГ; ассоциированные клинические состояния (ишемическая болезнь сердца, коронарная реваскуляризация, ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², протеинурия более 300 мг/сутки, расслаивающая аневризма аорты, симптомное поражение периферических артерий и/или реваскуляризация, отек соска зрительного нерва, кровоизлияния или экссудаты в сетчатке глаза); системные заболевания соединительной ткани; беременность и период лактации.

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование отобрано 117 женщин: группа 1 — женщины с АГ во время беременности ($n = 33$), группа 2 — лица без АГ во время беременности ($n = 44$), группа 3 — контрольная группа ($n = 40$). Средний возраст составил 40 [40–43] лет в группе 1, 39 [32–43] лет — в группе 2 и 25 [23–28] лет в контрольной группе. Средняя продолжительность периода после родов составила 15,5 [12–19] лет в группе 1 и 12 [5–19] лет — в группе 2.

В группе 1 ($n = 33$) структура АГ во время беременности выглядела следующим образом: на до-

лю гестационной АГ приходилось 75,8% случаев, на долю хронической АГ и преэклампсии приходилось по 12,1% случаев.

В контрольную группу были включены практически здоровые нерожавшие волонтеры из медицинского персонала и амбулаторные пациенты без АГ и абдоминального ожирения.

У всех пациенток проводился сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр с измерением окружности талии, роста, массы тела с расчетом ИМТ, измерением артериального давления (АД). Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натошак (набор реагентов «Вектор-Бест») определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония). Уровень иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли иммуноферментным анализом на анализаторе Analette Biochem (HTI, США) с использованием тест-системы Monobind (США). Рассчитывался индекс НОМА-IR ($\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$). Уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов оценивались энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов «Ольвекс-Диагностикум» (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronics, Япония). ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Концентрацию лептина (набор Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), адипонектина (AssayPro, США), ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) (Bender MedSystems, Германия) в сыворотке крови определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Analette Biochem (HTI, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей наборов реагентов. Лабораторные показатели оценивались на фоне отсутствия приема антигипертензивных препаратов, метформина и статинов.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате MyLab 20 (ESAOTE, Голландия) в М- и В-режимах по стандартным методикам. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле Американского эхокардиографического общества (2012). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) оценивали при величине $\text{ИММЛЖ} > 95 \text{ г/м}^2$ [11].

Измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) проводили на аппарате MyLab 20 (ESAOTE, Голландия) методом ультразвукового дуплексного сканирования с использованием линейного датчика 7 МГц по об-

щепринятой методике. Для анализа использовали средние арифметические значения с обеих сторон. Пороговую величину ТКИМ ОСА принимали по следующим значениям: в возрасте до 40 лет — 0,7 мм, 40–60 лет — 0,8 мм [12].

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета MedCalc (Version 15.6). Данные в тексте представлены в виде среднего арифметического и его среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) — при параметрическом распределении; медианы и интерквартильного размаха ($Me [25–75\%]$) — при непараметрическом распределении. Применялись критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса, χ^2 (хи-квадрат) Пирсона и Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты

При анамнестической оценке факторов риска сердечно-сосудистых осложнений до наступления беременности у женщин в группе 1 в сравнении с группой 2 чаще отмечалось наличие АГ (12,1 % против 0 %, $p = 0,04$), ожирения (24,2 % против 2,3 %, $p = 0,04$) и курения (18,2 % против 6,8 %, $p = 0,13$). Однако в среднем спустя 10–15 лет частота традиционных факторов риска прогрессивно увеличилась среди женщин с АГ во время беременности. АГ выявлена у 82 % в группе 1, у 20,5 % — в группе 2 и у 30 % в контрольной группе ($p_{1-2,3} < 0,001$), ожирение встречалось у 39 % женщин в группе 1, у 13,6 % — в группе 2 и у 17,6 % — в группе 3 ($p_{1-2,3} < 0,001$), а курение отмечено у 27 % в группе 1, у 13,6 % — в группе 2 и у 10 % — в группе 3 ($p_{1-2,3} < 0,05$). Следует отметить, что ни одна из пациенток с АГ не принимала антигипертензивные препараты в постоянном режиме. ИМТ оказался значимо

Рисунок 1. Концентрации лептина сыворотки крови у женщин в исследуемых группах

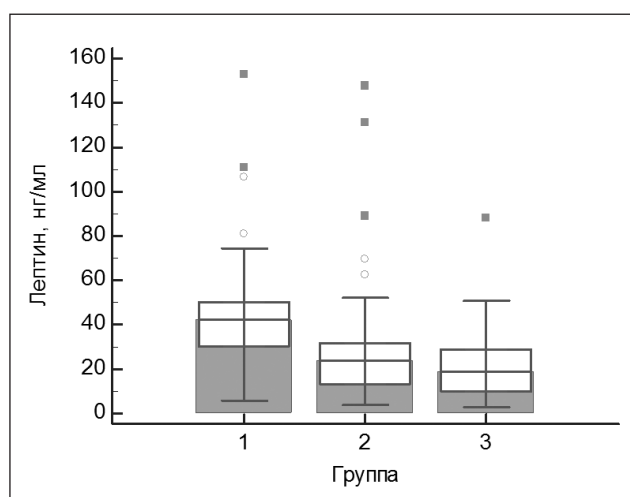
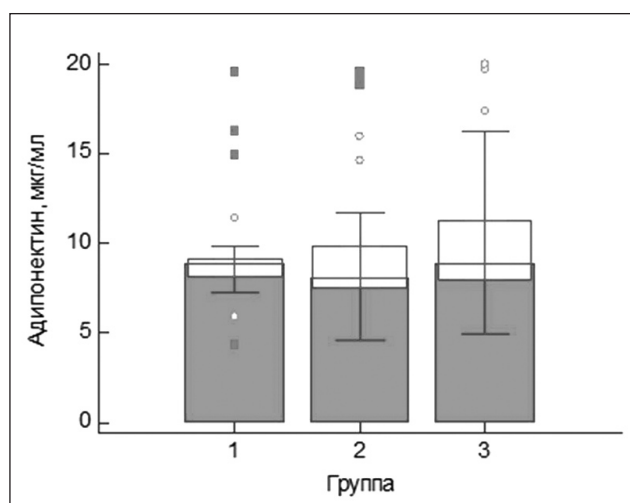


Рисунок 2. Концентрации адипонектина сыворотки крови у женщин в исследуемых группах



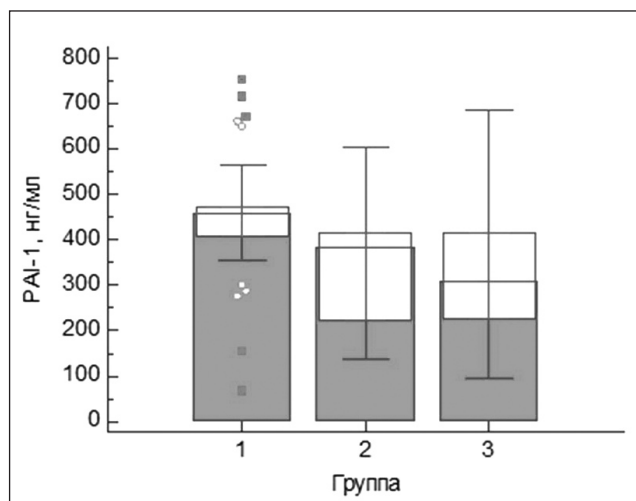
Таблица

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Параметр	Группа 1 n = 33	Группа 2 n = 44	Группа 3 n = 40
ИМТ, кг/м ²	31,6 [27,2–35,5]	23,5 [21,1–25,7]	21 [19,5–24,3]
Клиническое САД, мм рт. ст.	130 ± 9,6	119 ± 12,3	111 ± 12,5
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	85 ± 5,3	77 ± 6,2	74 ± 8,4
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 0,7	5,2 ± 0,6	5,1 ± 0,5
Инсулин, мкЕд/мл	11,9 [9,2–27,2]	7,0 [4,5–10,8]	10,1 [6,9–13,7]
НОМА-IR	4,2 [2,2–5,9]	3,5 [2,0–9,9]	2,0 [1,4–2,9]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,6–4,0]	2,6 [1,8–3,2]	2,3 [1,9–3,0]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,0–2,0]	2,2 [1,6–2,5]	2,3 [1,5–2,4]
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8–1,8]	1,0 [0,9–1,4]	0,6 [0,5–0,9]

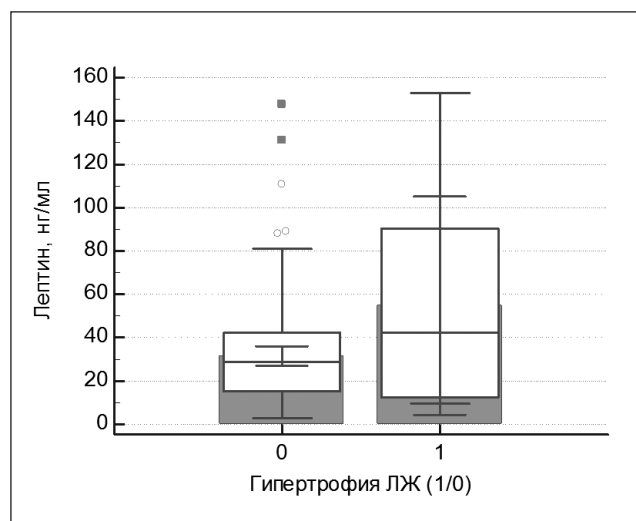
Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Рисунок 3. Концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в сыворотке крови у женщин в исследуемых группах



Примечание: PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Рисунок 4. Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от наличия/отсутствия гипертрофии левого желудочка

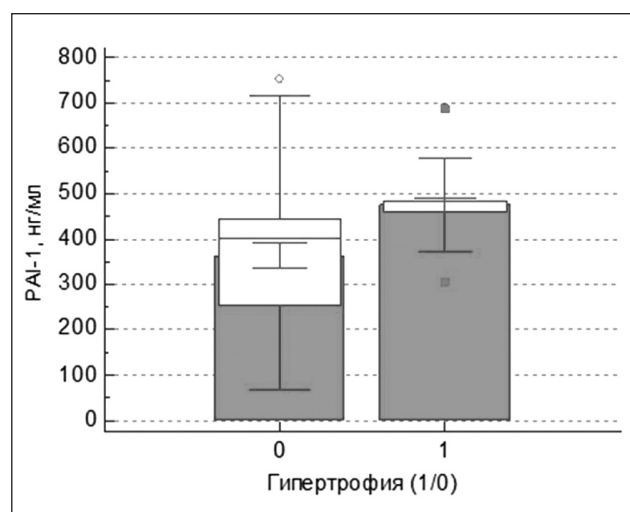


Примечание: ЛЖ — левый желудочек.

выше у женщин в группе 1 по сравнению с группой 2 и контрольной группой ($p_{1-2,3} < 0,001$). Средние значения клинического систолического и диастолического АД были выше в группе 1 по сравнению с группой 2 и контрольной группой (табл.).

При сравнении лабораторных показателей у женщин в группе 1 в сравнении с группой 2 и контрольной группой выявлялись более высокие концентрации глюкозы, инсулина и ХС ЛПНП в сочетании с более низкими показателями ХС ЛПВП. При этом у одной женщины в группе 1 выявлен сахарный диабет 2-го типа при отсутствии в других группах, а нарушенная гликемия натощак — у 15,1 % жен-

Рисунок 5. Концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в сыворотке крови в зависимости от наличия/отсутствия гипертрофии левого желудочка



Примечание: PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

щин против 4,8 % — в группе 2 и 7,5 % — в группе 3 ($p_{1-2} = 0,05$). В то же время дислипидемия диагностирована у 90,9 % женщин в группе 1, у 52,3 % — в группе 2 и у 30 % женщин в группе 3 ($p_{1-2,3} < 0,001$, $p_{2-3} = 0,04$).

Концентрации адипокинов сыворотки крови представлены на рисунках 1–3.

При изучении уровней адипокинов нами выявлен дисбаланс адипокинов с увеличением концентрации лептина и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у женщин в группе 1 по сравнению с группой 2 и контрольной. В то же время концентрация адипонектина оказалась более высокой среди пациенток контрольной группы в сравнении с группами 1 и 2.

Величины ИММЛЖ ($119,9 \pm 23,7$ против $85,9 \pm 15,2$ и $77,6 \pm 11,3$ г/м², $p_{1-2,3} < 0,001$) и ТКМ ($0,79 \pm 0,11$ против $0,64 \pm 0,11$ и $0,58 \pm 0,04$ мм, $p_{1-2,3} < 0,05$) оказались наиболее высокими в группе 1 в сравнении с группой 2 и контрольной группой.

Нами проведена оценка уровней адипокинов в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ. Концентрация лептина в сыворотке крови оказалась в 1,5 раза выше при наличии ГЛЖ по сравнению с нормальными показателями ИММЛЖ (рис. 4).

Концентрация ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) оказалась также более высокой при наличии ГЛЖ в сравнении с ее отсутствием (рис. 5).

Различий по уровням адипонектина в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ нами не обнаружено.

Обсуждение

В 2018 году были опубликованы данные исторического исследования Nurses' Health Study II, включавшего почти 60 000 участников. У женщин с гестационной АГ или преэклампсией при первой беременности отмечено 2–3-кратное увеличение риска развития хронической АГ и повышение риска развития сахарного диабета 2-го типа и гиперхолестеринемии на 70 % и 30 % соответственно в сравнении с женщинами с нормальным уровнем АД во время их первой беременности. Эти связи сохранялись даже при введении поправки на ИМТ, курение и отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым осложнениям. Эти данные представляют собой самую большую выборку пациентов и самое длительное наблюдение (до 50 лет с момента первых родов) [13].

В нашем исследовании АГ до беременности встречалась у 12,1 % женщин, что согласуется с данными литературы [14, 15]. В группе женщин с АГ во время беременности самой частой формой оказалась гестационная АГ, на долю которой приходилось $\frac{3}{4}$ всех случаев, тогда как хроническая АГ и преэклампсия встречались у каждой пятой женщины. В последующем, спустя 10–15 лет, гипертоническая болезнь (хроническая АГ) отмечалась у 80 % всех женщин с АГ во время беременности. Аналогично, частота ожирения за этот временной промежуток также увеличилась почти в 2 раза. Указаний на нарушения углеводного обмена во время беременности не отметила ни одна женщина, что во многом может быть связано с отсутствием критериев гестационного сахарного диабета в то время. Спустя как минимум десятилетний период нарушения углеводного обмена выявлялись почти у каждой пятой женщины с АГ во время беременности при значительно меньшей частоте при отсутствии АГ во время беременности и в контрольной группе. Повышение ХС и его фракций характерно для нормально протекающей беременности, поэтому выявление изменений липидного профиля не имеет диагностического значения в период гестации, но требует оценки состояния липидного профиля после родов. В нашем исследовании у преобладающего большинства женщин в группе 1, у половины женщин в группе 2 и у каждой третьей женщины в группе 3 выявлялась дислипидемия при отсутствии атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий.

Дополнительным фактором, усугубляющим эндотелиальную дисфункцию и активизирующим симпатическую нервную систему, является курение [16]. При высокой его частоте до беременности в группе 1 число продолжавших курить женщин

спустя несколько лет после родов только увеличилось, составляя 27 %, 13,6 % в группе 2 и 10 % в группе 3.

Сочетание вышеуказанных факторов представляет собой метаболический синдром, в основе которого лежит инсулинорезистентность. В нашем исследовании наиболее высокие значения инсулина и лабораторный маркер индекс НОМА-IR оказались более высокими у женщин в группе 1, что следует принимать во внимание при определении стратегий коррекции выявленных изменений.

Реализация метаболических изменений определяется также взаимодействием адипокинов, продуцируемых жировой тканью. Наиболее выраженный дисбаланс адипокинов с увеличением концентрации лептина и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и снижением концентрации адипонектина выявлен у женщин в группе 1 по сравнению с группой 2 и контрольной группой.

Нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, гиперлептинемия и гипoadипонектинемия в сочетании с воспалением и активацией ренин-ангиотензиновой системы могут составлять основу для формирования субклинического поражения органов-мишеней при АГ [17]. В нашем исследовании более высокие показатели субклинического поражения органов-мишеней (ИММЛЖ, ТКМ) диагностированы среди женщин в группе 1, причем среди пациенток с наличием ГЛЖ выявлены более высокие показатели лептина и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Остается дискуссионным вопрос о роли беременности в реализации сердечно-сосудистых осложнений. С одной стороны, беременность рассматривается как «стресс-тест» для организма женщины [18]. С другой стороны, период гестации может вызывать дисфункцию эндотелия или субклиническое поражение органов-мишеней, что ускоряет сердечно-сосудистый континуум [19]. Несмотря на то, что указанные факторы могут быть как непосредственно причинными, так и ассоциированными, указание на наличие АГ во время беременности позволяет выделить женщин групп высокого риска по развитию ССЗ и осложнений [20].

Таким образом, в соответствии с полученными нами данными, женщины с гипертензивными нарушениями во время беременности должны быть тщательным образом обследованы в последующие месяцы после родов, им следует рекомендовать тщательно контролировать АД и массу тела, показатели углеводного и липидного обмена в дальнейшей жизни. Такие пациентки должны быть осведомлены о потенциальном риске кардиоваскулярных ослож-

нений и необходимости подготовки к последующим беременностям.

Выводы

1. У женщин с АГ во время беременности в последующем при тщательном обследовании выявляются изменения углеводного и липидного обмена в сочетании с АГ и абдоминальным ожирением, составляющими кластер метаболического синдрома.

2. Эти изменения сопровождаются инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, дисбалансом адипокинов, изменениями фибринолиза, а также более выраженными изменениями со стороны сердца и сосудов как органов-мишеней при АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited Experts). *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
2. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(7):2468–2482.
3. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005;111(4):499–510. doi:10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82
4. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd Jones DM et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–1262. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
5. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1–19. doi:10.1007/s10654-013-9762-6
6. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robbison S, Kunadian V. Preeclampsia and future cardiovascular risk among women. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1815–1822. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.529
7. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJ, Boer JM, Verschuren MW et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. *Hypertension*. 2015;66(6):1116–1122. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06005
8. Wu P, Kwok CS, Haththotuwa R, Kotronias RA, Babu A, Fryer AA et al. Pre-eclampsia is associated with a twofold increase in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(12):2518–2526. doi:10.1007/s00125-016-4098-x
9. Mangos GJ, Spaan JJ, Pirabhaiah S, Brown MA. Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *Hypertens J*. 2012;30(2):351–358. doi:10.1097/HJH.0b013e32834e5ac7
10. Visser S, Hermes W, Ket JC, Otten HR, Van Pampus MG, Bloemenkamp KW et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):373.e1–9. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.032
11. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577–605. doi:10.1093/ehjci/jev076
12. Stein JS, Korcarz CE, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement. *Preventive Cardiology*. Winter. 2009:34–38.
13. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):224–232. doi:10.7326/M17-2740
14. Синицын С. П., Чулков В. С., Вереина Н. К. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: особенности течения различных клинических форм, состояние органов-мишеней и показатели гемостаза. Артериальная гипертензия. 2009;15(5):580–584. [Sinitsyn SP, Chulkov VS, Vereina NK. Hypertension in pregnant females with the risk of thrombogenicity: clinical forms, target organs damage and hemostatic parameters. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(5):580–584. In Russian].
15. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. Epidemiology of pregnancy-related hypertension. In: Taylor RN, Roberts JM, Cunningham G, Lindheimer MD, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 4th ed. Waltham, MA: Elsevier; 2015: 37–56.
16. Klein LW, Pichard AD, Holt J, Smith H, Gorlin R, Teichholz LE. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 2):421–426.
17. Чулков В. С., Сумеркина В. А., Чулков В. С., Вереина Н. К., Синицын С. П. Маркеры воспаления, показатели гемостаза и состояние органов-мишеней у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. Тромбоз, гемостаз и реология. 2017;2(70):45–51. doi:10.25555/THR.2017.2.0783 [Chulkov VS, Sumerkina VA, Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsyn SP. Inflammatory markers, hemostatic parameters and status of target organs at young patients with various components of metabolic syndrome. *Tromboz, Gemostaz i Reologia = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2017;2 (70):45–51. doi:10.25555/THR.2017.2.0783 In Russian].
18. Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynaecol*. 2003;15(6):1–7.
19. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius S, Vasan RS, Domellof M et al. Association of pregnancy complications and characteristics with future risk of elevated blood pressure: the Vasterbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017; 69(3):475–483. [PMID: 28137991] doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08121
20. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *Br Med J*. 2017;358: j3078. [PMID: 28701333] doi:10.1136/bmj.j3078

Информация об авторах

Тарасова Олеся Александровна — врач-терапевт женской консультации МАУЗ «Городская клиническая больница № 11»;

Чулков Василий Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Синицын Сергей Петрович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Вереина Наталья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Чулков Владислав Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Olesya A. Tarasova, MD, Physician, Maternity Out-Patient Clinic, Municipal Hospital № 11;

Vasiliy S. Chulkov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Sergey P. Sinitsin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Natalia K. Vereina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University;

Vladislav S. Chulkov, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, South Ural State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:618.2

Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций Европейских рекомендаций 2018 года

Е. В. Ших¹, О. В. Жукова¹, О. Д. Остроумова^{1,2},
С. С. Шаронова¹, К. И. Карноух¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГАОУ ВО «ПМГМУ
им. И. М. Сеченова»
Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Москва, Россия, 119991.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.02.19 и принята к печати 27.02.19.

Резюме

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. В РФ АГ диагностируется у 5–30 % беременных, на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного. АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности. АГ у беременных является значимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в будущем. Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными госпитализациями после родов. В 2018 году вышли новые Европейские рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности и Европейские рекомендации по артериальной гипертензии, в которых имеются специальные разделы, посвященные АГ у беременных. В этих рекомендациях представлены последние данные по классификации, диагностике и терапии АГ у беременных. В настоящее время по-прежнему препаратом первой линии для лечения АГ у беременных является метилдопа, который зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат при лечении АГ у беременных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, гестационная гипертензия, преэклампсия, антигипертензивная терапия, метилдопа

Для цитирования: Ших Е. В., Жукова О. В., Остроумова О. Д., Шаронова С. С., Карноух К. И. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):105–115. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115

Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the European recommendations 2018

E. V. Shih¹, O. V. Zhukova¹, O. D. Ostroumova^{1,2},
S. S. Sharonova¹, K. I. Karnoukh¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

² A. I. Evdokimova Moscow State Medical-Stomatological
University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova,
Sechenov First Moscow
State Medical University,
8 Trubetskaya street, building 2,
Moscow, Russia, 119991.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 15 February 2019;
accepted 27 February 2019.

Abstract

The problem of arterial hypertension (HTN) in pregnant women is very important due to its high prevalence and severity of consequences for the mother and fetus. In Russia, hypertension is diagnosed in 5–30 % pregnant women, with the increasing trend in the past decades. HTN is a risk factor for complications, both for the mother, the fetus and newborn, so HTN remains the leading cause of maternal, fetal and neonatal mortality. HTN in pregnant women is a significant predictor of cardiovascular disease in the future. It is also a social problem considering the increase in the cost of treatment, i. e. related to the repeated hospitalizations after childbirth. In 2018, new European recommendations on cardiovascular diseases during pregnancy and European recommendations on HTN (the latter ones include special sections devoted to hypertension in pregnant women) were published. These recommendations provide the latest data on the classification, diagnosis and treatment of HTN in pregnant women. Currently, methyldopa is still the first-line drug for the treatment of HTN in pregnant women, which has proved to be an effective and safe medication in pregnant women.

Key words: hypertension, pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, antihypertensive therapy, methyldopa

For citation: Shih EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS, Karnoukh KI. Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the European recommendations 2018. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):105–115. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. Так, в РФ АГ диагностируется у 5–30 % беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя [1–3]. В последнее время во всем мире отмечено увеличение распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм на фоне роста количества пациенток с ожирением, сахарным диабетом и в связи с увеличением возраста беременных женщин [2–4].

Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений, как со стороны матери, так

и со стороны плода и новорожденного [1–3]. Кроме того, АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности [5]. Так, при анализе 15 945 родов у рожениц с АГ (888 женщин, или 5,5 %), J. M. Madi и соавторы (2012) выявили статистически значимо большее количество преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, случаев оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкой оценки новорожденного по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах < 7 баллов), массы новорожденного < 2 500 г, необходимости интенсивной терапии новорожденных, незрелости и недоношенности плода, родовой травмы, неонатальной смертности [5].

В исследовании CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) [6] проанализированы данные 987 беременных с нетяжелой преэклампсией (ПЭ) или гестационной АГ без признаков протеинурии. На фоне проводимой антигипертензивной терапии оценивали следующие исходы: первичные (перинатальная смертность или необходимость интенсивной терапии для новорожденного в течение > 48 часов) и вторичные (материнская смертность, серьезные осложнения у матери до 6 недель после родов), а также массу тела ребенка при рождении < 10 перцентилей, ПЭ, роды < 34 или < 37 недель, количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня печеночных трансаминаз, сопровождающиеся соответствующими симптомами, пребывание в роддоме ≥ 10 дней, повторная госпитализация в сроки до 6 недель после родов. Тяжелую АГ диагностировали при уровне артериального давления (АД) ≥ 160 и/или ≥ 110 мм рт. ст. [6]. Согласно результатам исследования CHIPS, тяжелая АГ развилась у 34,1 % беременных, и она была статистически значимо ассоциирована со всеми неблагоприятными исходами, за исключением случаев повторной госпитализации матери. Представляет интерес тот факт, что статистически значимая ($p = 0,02$) ассоциация между тяжелой АГ и серьезными материнскими осложнениями наблюдалась только в группе «менее жесткого контроля АД» (целевое диастолическое АД (ДАД) 100 мм рт. ст.), в том числе и после поправки на ПЭ, тогда как в группе «жесткого контроля АД» (целевое ДАД 85 мм рт. ст.) подобная закономерность не обнаружена. Авторы сделали вывод о том, что тяжелая АГ при беременности является фактором риска неблагоприятных событий для матери и новорожденного независимо от наличия ПЭ [6].

Актуальность проблемы АГ у беременных также обусловлена тем, что она является значимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в будущем. Женщины, у которых развиваются гипертензивные расстройства в период беременности, в дальнейшем относятся к группе повышенного риска по развитию ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, а дети этих женщин имеют повышенный риск развития различных метаболических и гормональных нарушений, а также сердечно-сосудистой патологии [2–4]. Так, например, этому вопросу было посвящено ретроспективное когортное исследование, проведенное группой исследователей под руководством J. Toohar (2018) [7]. Были проанализированы результаты большой ($n = 31\,659$) когорты женщин, родивших в одной из больниц Сиднея в период с 1980 по 1989 год. Были отобраны женщины с на-

личием АГ в дородовой, послеродовой периоды и непосредственно во время родов ($n = 4387$). Далее произвольным образом были отобраны записи 1 158 женщин, у которых провели индивидуальный анализ течения и исходов беременности. Кроме того, у данной группы проанализировали связь гипертензивных расстройств во время беременности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем. Установлено, что женщины с гестационной АГ подвергались большему риску развития эссенциальной АГ и ишемической болезни сердца в будущем по сравнению с женщинами с диагнозом ПЭ [7]. Кроме того, не было выявлено статистически значимой разницы между женщинами, получавшими антигипертензивное лечение, и женщинами, не получавшими антигипертензивную терапию во время беременности, или продолжительностью гипертензивных нарушений во время беременности и будущим развитием ССЗ [7]. Однако тяжесть АГ во время беременности была ассоциирована с повышенным риском развития эссенциальной АГ в будущем во всех группах [7].

Еще одна работа о том, что АГ у беременных повышает риск ССЗ в будущем, проведена группой исследователей из США, которые заметили связь гипертензивных нарушений во время беременности с появлением в будущем факторов риска ССЗ, таких как эссенциальная АГ, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия и так далее [8]. J. Stuart и соавторы (2018) провели масштабное наблюдательное когортное исследование, включающее наблюдение за 58 671 родившими женщинами, изначально не имеющими ни сердечно-сосудистой патологии, ни факторов риска ССЗ [8]. Срок наблюдения составлял от 25 до 32 лет, конечными точками считали развитие эссенциальной АГ, сахарного диабета 2-го типа, гиперхолестеринемии. В результате исследования установлено, что, по сравнению с женщинами, у которых АД во время беременности было в норме, у женщин с гестационной АГ (2,9 %) и ПЭ (6,3 %) в их первую беременность был повышен риск развития эссенциальной АГ (2,8 [95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 2,6–3,0] и 2,2 [ДИ 2,1–2,3] соответственно, $p > 0,05$), сахарного диабета 2-го типа (1,7 [ДИ 1,4–1,9] и 1,8 [ДИ 1,6–1,9] соответственно, $p > 0,05$) и гиперхолестеринемии (1,4 [ДИ 1,3–1,5] и 1,3 [ДИ 1,3–1,4] соответственно $p > 0,05$). Хотя вероятность появления факторов риска ССЗ у этих женщин была выше на протяжении всего периода наблюдения, относительный риск эссенциальной АГ был наиболее высоким в течение 5 лет после их первых родов. Повторение гипертензивных расстройств при последующих беременностях повышало риск

для всех конечных точек [8]. Таким образом, женщины с гипертензивными расстройствами в первую беременность имеют повышенный риск развития эссенциальной АГ, сахарного диабета 2-го типа и гиперхолестеринемии, который сохраняется в течение нескольких десятилетий. Эти женщины должны быть готовы изменить свой образ жизни и быть под наблюдением врача для раннего выявления и профилактики ССЗ [8].

Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение. Как уже отмечалось, АГ беременных является основной причиной серьезных осложнений со стороны матери и плода [1–3, 5]. Поэтому имеется еще один немаловажный аспект, непосредственно связанный с АГ у беременных и требующий серьезного анализа, это повторные госпитализации после родов (в течение 42 дней) и финансовые затраты на них. Так, F. Mulubrhan и соавторы (2018), используя национальные базы данных, проанализировали наличие АГ при беременности и повторные госпитализации после родов среди всех женщин от 15 до 49 лет, госпитализированных в период 2013–2014 годов [9]. Изучали связь продолжительности госпитализации и финансовых затрат на нее со степенью АГ во время беременности. Установлено, что в период с 2013 по 2014 год было 6,3 миллиона госпитализаций. Из них 666 506 (10,6%) были связаны с гипертензивными расстройствами при беременности. Ежегодно наличие гипертензивных расстройств при беременности приводило к более высоким показателям повторных госпитализаций, которых потенциально можно было бы избежать. Показатель повторных госпитализаций в течение 42 дней после родов варьировал от 2,5% у пациентов с гестационной гипертензией до 4,6% у женщин с ПЭ/эклампсией в анамнезе. По сравнению с беременными без АГ, наличие гипертензивных состояний во время беременности привело к избыточным 404 800 больничным дням, а расходы на лечение составили 731 миллион долларов. По результатам этого наблюдения были сделаны выводы о том, что повторные госпитализации в послеродовой период непосредственно связаны с наличием гипертензивных расстройств во время беременности и влекут за собой серьезные финансовые затраты, которых можно было бы избежать [9].

Таким образом, учитывая все вышеперечисленное, не вызывает сомнения, что проблема АГ у беременных является актуальной и социально значимой. Гипертензивные расстройства беременных нуждаются в четкой коррекции, для предотвращения не только осложнений со стороны матери и плода во время беременности и раннем послеродовом

периоде, но и для снижения риска ССЗ у матери в будущем. Немаловажной проблемой является снижение финансовых затрат на повторные госпитализации в послеродовом периоде у женщин с АГ при беременности.

В 2018 году вышли новые Европейские рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности [10] и Европейские рекомендации по артериальной гипертензии [11], в которых имеются специальные разделы, посвященные АГ у беременных. Рекомендации, приведенные в этих 2 документах, практически идентичны. Каковы же современные представления о диагностике и лечении АГ у беременных?

В рекомендациях еще раз обращается внимание на то, что гипертензивные расстройства во время беременности являются наиболее распространенными медицинскими осложнениями, влияющими на течение 5–10% случаев беременности во всем мире, и остаются основной причиной материнской, эмбриональной и неонатальной заболеваемости и смертности [10–12]. Материнские риски включают риск отслойки плаценты, инсульта, развития полиорганной недостаточности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Плод подвергается высокому риску задержки внутриутробного развития (25% случаев при ПЭ), недоношенности (27% случаев при ПЭ) и внутриутробной гибели (4% случаев при ПЭ) [10–12].

В отношении диагностики в рекомендациях обращается внимание на то, что диагностика АГ во время беременности с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД) имеет ряд преимуществ. СМАД помогает избежать ненужного лечения в случае АГ белого халата, позволяет более точно прогнозировать исход беременности [10, 11, 13, 14]. Проведение СМАД оправдано при ведении беременных женщин с высоким риском развития АГ, диабетической или гипертензивной нефропатией.

В рекомендациях прописаны основные лабораторные исследования, рекомендуемые для мониторинга беременных пациенток с АГ [10, 11, 15–18]. Они включают в себя анализ мочи, общий анализ крови, определение гематокрита, биохимический анализ крови (печеночные ферменты, креатинин, мочевая кислота). Беременным женщинам рекомендуется определять уровень мочевой кислоты в связи с тем, что гиперурикемия при гипертонических расстройствах у беременных женщин ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода [10, 11]. Кроме того, все беременные женщины должны быть

обследованы на предмет наличия протеинурии на ранних сроках беременности, чтобы выявить патологию со стороны почек на начальном этапе, а во второй половине беременности — для скрининга ПЭ. В случае положительного результата экспресс-теста на протеинурию необходимо определить альбумин-креатининовое соотношение. При значении альбумин-креатининового соотношения выше 30 мг/ммоль можно предположить наличие значительной протеинурии и рекомендуется, не теряя времени на дальнейшие исследования, начать терапию [10, 11, 16–18].

В рекомендациях говорится о том, что в дополнение к основным лабораторным тестам может быть рассмотрена возможность проведения следующих исследований [10, 11]:

- Ультразвуковое исследование надпочечников, анализов фракций метанефрина в плазме и моче у беременных женщин с АГ с клиническими признаками феохромоцитомы (в частности).

- Допплеровское ультразвуковое исследование маточных артерий (проводится после 20 недель беременности) для выявления пациенток с повышенным риском гестационной гипертензии, ПЭ и задержки внутриутробного развития.

- Отношение sFlt1 к плацентарному фактору роста (sFlt1: PIGF) ≤ 38 может быть использовано для исключения развития ПЭ на следующей неделе гестации, если есть клинические предпосылки [10, 11, 19, 20].

В отношении определения и классификации АГ во время беременности по данным последних Европейских рекомендаций говорится о том, что диагноз АГ во время беременности основывается только на значениях офисного измерения АД [систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.] и разделяется на умеренную (140–159 / 90–109 мм рт. ст.) или тяжелую ($> 160/110$ мм рт. ст.) гипертензию в отличие от классификации, используемой в общих рекомендациях по гипертензии ESC/ESH [10, 11, 21–24].

Гипертензию во время беременности рекомендуется разделять на следующие типы [10, 11, 25]:

- Предшествующая беременности гипертензия: возникает до беременности или развивается до 20 недель беременности. Она обычно сохраняется на протяжении более 42 дней после родов и может сопровождаться протеинурией.

- Гестационная гипертензия: развивается после 20 недель беременности и обычно разрешается в течение 42 дней после родов.

- ПЭ: гестационная гипертензия со значительной протеинурией ($> 0,3$ г/сут или альбумин-креатининовое соотношение ≥ 30 мг/ммоль). Дан-

ный тип гипертензии возникает чаще во время первой беременности, при многоплодной беременности, трофобластической болезни, антифосфолипидном синдроме, у женщин с предрасполагающей беременностью гипертензией, почечной недостаточностью или сахарным диабетом в анамнезе.

Существует еще такой термин, как антенатально неклассифицируемая гипертензия: этот термин используется, когда повышение АД регистрируется впервые после 20 недель беременности, и диагностируется АГ; повторная оценка необходима спустя 42 дня после родов.

В рекомендациях также уделяется внимание профилактике ПЭ [10, 11, 26, 27]. Уточняется, что в группу высокого риска развития ПЭ входят женщины со следующими факторами риска [10, 11]: гипертензия во время предыдущей беременности; хроническая болезнь почек; аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром; сахарный диабет 1-го или 2-го типа; эссенциальная АГ. В группу умеренного риска развития ПЭ входят женщины со следующими факторами риска [10, 11]: первая беременность, возраст 40 лет или старше, интервал между предыдущей и настоящей беременностью более 10 лет, индекс массы тела > 35 кг/м² при первом посещении, семейный анамнез ПЭ, многоплодная беременность.

Женщинам с высоким или умеренным риском развития ПЭ рекомендуется ежедневный прием 100–150 мг ацетилсалициловой кислоты в период с 12 до 36–37 недель беременности (класс рекомендации 1, уровень доказательности А). Кроме того, для профилактики ПЭ у женщин с низким потреблением кальция (< 600 мг/сут) рекомендуется введение в рацион кальция (1,5–2 г/день, перорально), прием которого должен начинаться после первого посещения женской консультации. В рекомендациях специально обращается внимание на то, что витамины С и Е не снижают риск развития ПЭ [10, 11, 28–32].

Наконец, какие рекомендации даны по лечению пациенток с АГ во время беременности? Научных данных, соответствующих критериям доказательной медицины относительно лечения АГ во время беременности, крайне недостаточно. Единственное исследование по лечению АГ во время беременности с адекватным последующим наблюдением за детьми (до 7,5 года) было опубликовано еще 40 лет назад, в этом исследовании для лечения АГ у беременных использовали метилдопу (в России это препарат Допегит) [33, 34].

В рекомендациях уточняется, что нефармакологические методы играют ограниченную роль в лече-

нии гипертензии во время беременности. Рандомизированные исследования по оценке изменения диеты и образа жизни матери показали минимальное влияние на исходы беременности [10, 11, 35, 36]. Говорится о том, что регулярные физические упражнения могут быть продолжены, но с осторожностью, а женщинам с ожирением рекомендуется избегать увеличения массы тела более чем на 6,8 кг (класс рекомендации 2 а, уровень доказательности С). Поэтому на первый план выходят фармакологические методы терапии [10, 11]. Прежде всего, еще раз подчеркивается очевидный факт о том, что хотя целью лечения АГ является снижение риска для матери, выбранные антигипертензивные препараты должны быть безопасными для плода. Выбор антигипертензивного препарата и пути его введения зависят от предполагаемого срока родов. Фармакотерапию АГ рекомендуют начинать с использования метилдопы (Допегит), или нифедипина, или лабеталолола. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и прямые ингибиторы ренина строго противопоказаны (класс рекомендации 3, уровень доказательности С).

Гидралазин (внутривенно) больше не является препаратом выбора, поскольку его применение связано с неблагоприятными побочными эффектами для плода. Также может быть рассмотрено внутривенное введение урапидила. Нитропруссид натрия следует использовать только в крайнем случае, поскольку длительное применение этого препарата связано с повышенным риском отравления плода цианидом. Препаратом выбора при ПЭ, ассоциированной с отеком легких, является нитроглицерин (внутривенно), вводимый со скоростью 5 мкг/мин и с постепенным увеличением скорости каждые 3–5 минут до максимальной дозы 100 мкг/мин (класс рекомендации 1, уровень доказательности С).

Несмотря на недостаток доказательств, Европейские руководства [10, 11, 21, 25, 37] рекомендуют начинать медикаментозную терапию у всех женщин с устойчивым повышением АД до 150/95 мм рт. ст., а также при значениях $> 140/90$ мм рт. ст. у женщин с гестационной гипертензией (независимо от наличия протеинурии), при наличии эссенциальной АГ в анамнезе, осложненной гестационной гипертензией, гипертензией с субклиническим или симптомным поражением органов-мишеней на любом сроке беременности (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). Повышение САД ≥ 170 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. у беременной женщины является чрезвычайной ситуацией и показанием для госпитализации (класс рекомендации 1, уровень доказательности С).

Препаратом первого выбора у беременных с легкой и умеренной гипертензией в настоящее время является метилдопа (Допегит) (класс рекомендации 1, уровень доказательности В) [10, 11, 38, 39]. Кроме того, рекомендуется назначение бета-блокаторов (большинство данных представлены по лабеталолу) (класс рекомендации 1, уровень доказательности С) или антагонистов кальция (большинство данных представлены по нифедипину) (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). Бета-блокаторы являются менее эффективными по сравнению с антагонистами кальция и могут вызывать брадикардию плода, замедление роста и гипогликемию; следовательно, препарат и его дозировка должны быть тщательно подобраны. Применения атенолола рекомендуется избегать. При тяжелой гипертензии рекомендуется медикаментозная терапия с использованием метилдопы или нифедипина (перорально), лабеталолола (внутривенно) — класс рекомендации 1, уровень доказательности С.

Женщины с эссенциальной АГ, существовавшей до беременности, могут продолжать прием текущей антигипертензивной терапии, исключая, конечно, иАПФ, БРА и прямые ингибиторы ренина, которые противопоказаны в связи с высокой частотой неблагоприятных исходов в перинатальном и неонатальном периоде [10, 11, 40].

В рекомендациях отмечено, что скорейшее родоразрешение показано при ПЭ с нарушениями зрения или нарушениями свертывания крови (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). У женщин с гестационной АГ рекомендуется родоразрешение в 37 недель (класс рекомендации 1, уровень доказательности С) [10, 11, 41]. Также подчеркивается, что послеродовая гипертензия часто встречается в первую неделю после родов. В данном случае применения метилдопы (Допегит) следует избегать из-за риска развития послеродовой депрессии. Кормление грудью не вызывает повышения АД у кормящей матери. Для подавления лактации рекомендуется использовать каберголин, а не бромокриптин [10, 11, 42]. Все антигипертензивные средства, принимаемые кормящей матерью, экскретируются с грудным молоком, однако большинство антигипертензивных препаратов присутствует в грудном молоке в очень низких концентрациях, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в грудном молоке аналогична концентрации в материнской плазме [10, 11, 43].

В рекомендациях говорится о том, что женщины, у которых регистрировалась АГ при первой беременности, подвергаются повышенному риску ее развития при последующей беременности, а также повышенному риску развития в будущем эссенци-

альной АГ, инсульта и ишемической болезни сердца. Поэтому всем таким женщинам рекомендуется изменение образа жизни [10, 11, 32, 44].

Как видно из рекомендаций, в настоящее время препаратом первой линии для лечения АГ у беременных в связи с доказанной эффективностью и безопасностью для плода является метилдопа (Допегит).

Еще в 1976 году были опубликованы результаты исследования С. W. Redman [32], который изучал возможные нежелательные последствия для плода на фоне антигипертензивной терапии метилдопой. В этом исследовании приняли участие 242 беременные женщины с умеренной АГ. Было установлено, что на фоне терапии метилдопой наблюдается значительное снижение нежелательных последствий для плода, в частности, сократилось количество потерь плода. Так, в контрольной группе выявлено 9 случаев прерывания беременности, в то время как на фоне терапии метилдопой зафиксирована всего одна потеря плода. Масса тела при рождении и зрелость жизнеспособных детей были сходными в группе лечения и контрольной группе. А детальный многофакторный анализ подтвердил, что антигипертензивная терапия метилдопой (Допегит) не оказывала негативного влияния на рост и развитие плода.

В 1982 году J. Cockburn и соавторы [33] представили данные исследования, изучающего влияние антигипертензивной терапии метилдопой во время беременности на рост и развитие рожденных детей [33]. Это исследование заслуживает особого внимания в связи с очень большой продолжительностью наблюдения — 7,5 года. Других подобных исследований по АГ у беременных не существует. Авторы обследовали при рождении и через 7,5 года 195 (97,5%) детей женщин с АГ во время беременности. Женщины, получавшие метилдопу, составили основную группу, а не получавшие — контрольную [33]. Установлено, что частота проблем со здоровьем, физическим или умственным развитием, зрением, слухом и поведением была одинаковой у детей женщин из основной и контрольной групп. В основной и контрольных группах у детей не выявлено существенных различий уровня АД в положениях стоя и сидя. Результаты исследования с высокой степенью надежности продемонстрировали долгосрочную безопасность применения метилдопы во время беременности.

Однако интерес к возможностям применения метилдопы (Допегит) для лечения АГ у беременных не ослабевает до сих пор. Дело в том, что безопасность метилдопы во втором и третьем триместре беременности, первоначально выявленная

С. W. Redman и соавторами в 1976 году [32], с тех пор подтверждена многими другими исследованиями, но до настоящего времени имелось очень ограниченное количество данных по применению метилдопы (Допегит) в первом триместре беременности. В литературе есть ссылки только на 2 небольших проспективных исследования (87 и 14 беременных женщины) [45, 46], в которых были проанализированы исходы беременностей после применения метилдопы в первом триместре. Кроме того, в неопубликованном эпидемиологическом исследовании Michigan Medicaid (1985–1992), на которое без дополнительных подробностей ссылается G. G. Briggs и соавторы (2014), не обнаружено никакой связи с назначением метилдопы в первом триместре с рождением детей с врожденными пороками развития (242 случая беременности) [47]. Недавнее исследование «случай-контроль» с использованием голландской базы данных EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) и данных о медикаментозных назначениях выявило факт приема метилдопы во время беременности всего в 3 случаях [48] развития аномалий пищеварительной, половой и мочевыводящей систем, причем у 1 ребенка диагностирована патология всех трех систем [48]. Всего в базе было 3 212 случаев пороков развития у детей, родившихся в период с 1998 по 2008 годы.

В связи с этим особый интерес вызывают результаты проспективного когортного исследования, проведенного группой немецких ученых под руководством М. Hoeltzenbein (2017) о применении метилдопы в течение первого триместра беременности [50]. Основной целью данного проспективного обсервационного исследования была оценка риска возникновения серьезных врожденных дефектов у ребенка и спонтанных аборт у женщин с эссенциальной АГ, получавших метилдопу, по крайней мере, в течение первого триместра. Первый триместр был определен как время между зачатием и 12-й неделей гестации + 6 дней после последнего менструального цикла. Терапия метилдопой могла быть начата до зачатия или продолжена после первого триместра. Когорта сравнения была случайно выбрана из базы данных пациенток и состояла из беременных женщин без диагноза эссенциальной АГ, не получавших антигипертензивной терапии. Беременности с установленным фактом воздействия тератогенных и фетотоксических факторов (включая прием иАПФ и БРА) были исключены из обеих когорт. Недели гестации были установлены с помощью ультразвукового исследования в первом триместре или, если он был недоступен, исходя из последнего менструального цикла. Спонтанный

Допегит®

Метилдопа



Показание к применению:
Артериальная гипертензия¹



Во время II и III триместров беременности не выявлено повреждений плода или новорожденного¹



У беременных с АГ, принимавших препарат в III триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин, не принимающих препарат¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Допегит®

Регистрационный номер П №012744/01. **Торговое название:** Допегит®. **Международное непатентованное название:** метилдопа. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** Стимулятор центральных альфа2-адренорецепторов. Гипотензивное средство. **Код АТХ:** C02AB02. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату, острый гепатит, цирроз печени, заболевания печени в анамнезе (на фоне приема метилдопы), сопутствующая терапия ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), депрессия, гемолитическая анемия, острый инфаркт миокарда, феохромоцитома, детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, пожилой возраст, дисцефальный синдром, детский возраст (старше 3 лет). **Побочные действия:** В начале терапии препаратом Допегит®, а также при увеличении дозы препарата могут наблюдаться переходящие седативные эффекты, головная боль, общая слабость и повышенная утомляемость. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Применение при беременности и в период лактации:** Клинические исследования: после применения метилдопы во время второго и третьего триместров беременности не выявлено признаков повреждения плода или новорожденного, однако применять препарат рекомендуется после тщательного сопоставления всех рисков и полезных эффектов. Исследование детей, рожденных матерями, принимавшими метилдопу после 26-й недели беременности, не выявило нежелательных эффектов препарата. У беременных, принимавших препарат в третьем триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин не принимающих препарат. Применение Метилдопы в период лактации рекомендуется только после тщательного сопоставления риска и пользы. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами:** Терапия препаратом Допегит® может сопровождаться седативными эффектами, которые обычно носят переходящий характер и развиваются в начале лечения или при повышении дозы препарата. При развитии таких эффектов пациентам не следует осуществлять деятельность, которая требует повышенного внимания, например, управлять транспортными средствами или механизмами. **Срок годности:** 5 лет. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Допегит®.

Dopegit_ADV_11_2018

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

аборт определялся как спонтанное прерывание беременности при массе плода < 500 г или в случае неизвестной массы, ранее 24 завершённых недель после последнего менструального цикла. Преждевременные роды определялись как роды, наступившие ранее 37 недель гестации.

В конечном итоге были оценены исходы 261 беременности, во время которых пациентки принимали метилдопу в первом триместре. Средняя суточная доза составляла 500 мг; 54% женщин начали принимать метилдопу до зачатия. Метилдопа применялась в качестве единственного антигипертензивного препарата в первом триместре в 127 случаях беременности. Тяжелых побочных реакций, связанных с приемом метилдопы, таких как гепатотоксичность, не было зарегистрировано. Прекратили лечение препаратом всего 4 пациентки (аллергическая реакция, отек, диарея и тахикардия).

При оценке врожденных пороков развития установлено, что частота основных врожденных дефектов в основной группе статистически значимо не различалась с таковой в группе сравнения (3,7% против 2,5%, скорректированное соотношение шансов (СШ) 1,24, 95% ДИ 0,4–4,0). Также в исследование было включено 246 новорожденных в основной когорте и 482 в когорте сравнения. Риск преждевременных родов был выше в экспонированной когорте (27% против 10%, СШ 4,11, 95% ДИ 2,4–7,0), а показатели массы тела новорожденных были статистически значимо ниже. Окружность головы была значительно меньше экспонированных новорожденных только мужского пола.

Кроме того, в рамках данного исследования проведен сравнительный анализ 2 групп беременных — получавших монотерапию метилдопой (Допегитом) ($n = 127$) и монотерапию метопрололом ($n = 215$). Риски развития врожденных дефектов, ранней гибели плода, задержки роста или уменьшения окружности головы (среди плодов обоих полов) не различались в двух лечебных группах, однако авторы выявили статистически значимое увеличение риска преждевременных родов при лечении метилдопой (СШ 1,87, 95% ДИ 1,06–3,31). Не было получено доказательств увеличения риска возникновения врожденных дефектов или увеличения частоты прерывания беременности на ранних сроках, а также доказательств задержки внутриутробного развития или уменьшения окружности головы при сравнении монотерапии метилдопой и метопрололом. В заключении работы авторы отмечают, что результаты данного исследования демонстрируют отсутствие у метилдопы тератогенного эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения безопасности приме-

нения метилдопы в первом триместре беременности, также нуждается в уточнении вклад влияния самой АГ и терапии метилдопой (Допегит) в риск преждевременных родов и задержки внутриутробного роста плода.

Таким образом, актуальность проблемы АГ у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. В РФ АГ диагностируется у 5–30% беременных, причем на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного. АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности. АГ у беременных является значимым предиктором развития у матерей сердечно-сосудистой патологии, ожирения и сахарного диабета в будущем. Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными госпитализациями после родов.

В последних Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности и по артериальной гипертензии представлены последние данные по классификации, диагностике и терапии АГ у беременных. В настоящее время препарат первой линии для лечения АГ у беременных по-прежнему является препарат метилдопа (в России это препарат Допегит), который зарекомендовал себя, как эффективный и безопасный препарат при лечении АГ у беременных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Публикация статьи поддержана фармацевтической компанией «Эгис» (Венгрия). / The publication is supported by the pharmaceutical company “EGIS” (Hungary).

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у беременных. 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertoniya-u-beremennykh_13865. [Clinical recommendations. Arterial hypertension in pregnant women. 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertoniya-u-beremennykh_13865. In Russian].
2. Манухин И. Б., Маркова Е. В., Маркова Л. И., Стрюк Р. И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом. Кардиология. 2012;52(1):32–38. [Manuhin IB, Markova EV, Markova LI, Stryuk RI. Combined low-dose antihypertensive therapy in pregnant women with arterial hypertension and gestosis. Kardiologiya. 2012;52(1):32–38. In Russian].
3. Кирсанова Т. В., Михайлова О. И. Принципы лечения артериальной гипертензии при беременности. РМЖ. 2012;21:1097. [Kirsanova TV, Mikhailova OI. Principles of treatment of arterial hypertension during pregnancy. Russian Medical Journal. 2012;21:1097. In Russian].

4. Верткин А. Л., Ткачева О. Н., Мурашко Л. Е., Тумбаев И. В., Мишина И. Е. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению. Лечащий врач. 2006;3:25–28. [Vertkin AL, Tkacheva ON, Murashko LE, Tumbaev IV, Mishina IE. Arterial hypertension of pregnant women: diagnosis, management tactics and approaches to treatment. *Lechashchij Vrach = The Physician*. 2006;3:25–28. In Russian].
5. Madi JM, Araújo BF, Zatti H, Rombaldi RL, Madi SR, de Zorzi P et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(3):350–356. doi:10.3109/10641955.2010.525279
6. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, CHIPS Study Group. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153–1159. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
7. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(4):224–232. doi:10.7326/M17-2740
8. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):224–232. doi:10.7326/M17-2740
9. Mulubrhan F, Salemi JL, Spooner KK, McFarlin BL, Salihu HH. Hypertensive disorders of pregnancy and postpartum readmission in the United States: national surveillance of the revolving door. *Mog. J Hypertens*. 2018;36(3):608–618. doi:10.1097/HJH.0000000000001594
10. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
11. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
12. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):921–931. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.813
13. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):521–526.
14. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27(2):95–101. doi:10.1080/10641950801950197
15. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci*. 2015;22(10):1212–1219. doi:10.1177/1933719115572477
16. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(4):298–302. doi:10.1016/j.preghy.2015.07.001
17. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336(7651):968–969. doi:10.1136/bmj.39540.657928.BE
18. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):621–626. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.009
19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. doi:10.1056/NEJMoa1414838
20. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens*. 2012;30(11):2173–2181. doi:10.1097/HJH.0b013e328357c0c9
21. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al; Task Force Members. 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. *J Hypertens*. 2013;31(10):1281–1357. doi:10.3109/08037051.2014.868629
22. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122–1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
23. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–145. doi:10.1016/j.preghy.2014.01.003
24. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA et al. The somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):11–16. doi:10.1111/ajo.12253
25. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147–3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218
26. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. doi:10.1002/14651858. CD001059.pub4
29. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):239.e1–239.e10. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.050
30. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high-risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009;116(6):780–788. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02158.x
31. Spinnato JA II, Freire S, Pinto ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1311–1318. doi:10.1097/01.AOG.0000289576.43441.1f
32. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145–1154. doi:10.1016/S0140-6736(06)68433-X

33. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2(7989):753–756.
34. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: The effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647–649.
35. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014;348:1285. doi:10.1136/bmj.g1285
36. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):170–178.
37. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub3
38. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):40–47. doi:10.1111/1471-0528.13463
39. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):548–555. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.011
40. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–1890.
41. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ et al; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
42. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1090–1097. doi:10.1093/eurheartj/ehv009
43. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(1):85–95. doi:10.1081/PRG-120002912
44. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9499):1797–1803. doi:10.1016/S0140-6736(05)67726-4
45. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens*. 2016;34(4):728–735. doi:10.1097/HJH.0000000000000855
46. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):960–966; discussion 966.
47. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987;25(1):35–40.
48. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, 231 p.
49. de Jonge L, Zetstra-van der Woude PA, Bos HJ, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection. *Drug Saf*. 2013;36(11):1069–1078. doi:10.1007/s40264-013-0082-2
50. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A et al. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017;70(1):201–208. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110

Информация об авторах

Ших Евгения Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, директор Института профессионального образования ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: chih@mail.ru;

Жукова Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: dr_zhukova@mail.ru;

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней ФГОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Шаронова Светлана Сергеевна — студентка ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, лечебный факультет, 4 курс, 11-я группа, e-mail: lana.sh917@gmail.com;

Карноух Константин Игоревич — ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: comeff@yandex.ru.

Author information

Evgeniya V. Shih, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Director, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: chih@mail.ru;

Olga V. Zhukova, MD, PhD, Assistant, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: dr_zhukova@mail.ru;

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, A. I. Evdokimova Moscow State Medical-Stomatological University, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Svetlana S. Sharonova, 4th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: lana.sh917@gmail.com;

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student, Resident, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: comeff@yandex.ru.

**1 таблетка
в день**

Материал предназначен для специалистов