

Артериальная гипертензия

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Общероссийская Антигипертензивная ЛИГА

Главный редактор

А.О. Конради

Зам. главного редактора

Е.И. Баранова

В.А. Цырлин

Секретарь

Л.С. Коростовцева

Члены редакционной коллегии

А.Н. Алёхин (Санкт-Петербург), О.Ю. Атьков (Москва), А.Я. Багров (США), Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург), К.Л. Бассетти (Швейцария), А.С. Галявич (Казань), О.М. Драпкина (Москва), А.М. Калинина (Москва), М.А. Карпенко (Санкт-Петербург), Р.С. Карпов (Томск), Ж.Д. Кобалава (Москва), Н.А. Козиолова (Пермь), Ю.В. Котовская (Москва), Е.Г. Лакатта (США), Р.А. Либис (Оренбург), О.М. Моисеева (Санкт-Петербург), К. Наркевич (Польша), Д.В. Небиеридзе (Москва), С.В. Недогода (Волгоград), С.Н. Орлов (Канада), Н.Н. Петрищев (Санкт-Петербург), Г.И. Симонова (Новосибирск), П. Хамет (Канада), В.Н. Хирманов (Санкт-Петербург), Дж.И. Шапиро (США), С.Б. Шустов (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

Г.П. Арутюнов (Москва), И.Н. Бокарев (Москва), Б.Б. Бондаренко (Санкт-Петербург), В.С. Волков (Тверь), Л.И. Гапон (Тюмень), В.А. Добронравов (Санкт-Петербург), Д.В. Дупляков (Самара), Е.М. Евсиков (Москва), А. Занчетти (Италия), Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург), Ю.Р. Ковалёв (Санкт-Петербург), Л.Б. Лазебник (Москва), К. Ланфан (США), А.И. Мартынов (Москва), Л.Н. Мингазетдинова (Уфа), В.С. Моисеев (Москва), Р.Г. Оганов (Москва), Е.В. Ощепкова (Москва), А.В. Панов (Санкт-Петербург), П. Слейт (Великобритания), Дж.А. Стессен (Бельгия), С.В. Терещенко (Москва), С.К. Чурина (Санкт-Петербург), С.А. Шальнова (Москва)

Editor-in-Chief

A.O. Konradi

Vice-editors

E.I. Baranova

V.A. Tsyrlin

Secretary

L.S. Korostovtseva

Editorial board

A.N. Alekhin (St Petersburg), O.Y. Atkov (Moscow), A.Y. Bagrov (USA), 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), G.D. Kobalava (Moscow), N.A. Koziolova (Perm), Yu.V. Kotovskaya (Moscow), E.G. Lakatta (USA), R.A. Libis (Orenburg), O.M. Moiseeva (St Petersburg), K. Narkiewicz (Poland), D.V. Nebieridze (Moscow), S.V. Nedogoda (Volgograd), S.N. Orlov (Canada), N.N. Petrishchev (St Petersburg), G.I. Simonova (Novosibirsk), P. Hamet (Canada), V.N. Khirmanov (St Petersburg), J.I. Shapiro (USA), S.B. Shustov (St Petersburg)

Editorial council

G.P. Arutyunov (Moscow), I.N. Bokariov (Moscow), B.B. Bondarenko (St Petersburg), V.S. Volkov (Tver), L.I. Gapon (Tyumen), V.A. Dobronravov (St Petersburg), D.V. Duplyakov (Samara), E.M. Evsikov (Moscow), A. Zanchetti (Italy), E.V. Zemtsovskiy (St Petersburg), Y.R. Kovalev (St Petersburg), L.B. Lazebnik (Moscow), C. Lenfant (USA), A.I. Martynov (Moscow), L.N. Mingazetdinova (Ufa), V.S. Moiseev (Moscow), R.G. Oganov (Moscow), E.V. Oschepkova (Moscow), A.V. Panov (St Petersburg), P. Sleight (United Kingdom), J.A. Steassen (Belgium), S.V. Tereschenko (Moscow), S.K. Churina (St Petersburg), S.A. Shalnova (Moscow)



© Общероссийская
общественная организация
«Содействия профилактике
и лечению артериальной гипертензии
«АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА»»

Тираж 5 000 экз.

ISSN 1607-419X

Директор по маркетингу
Главный бухгалтер
Корректоры

Таничева А.А.
Шапсон М.В.
Новоселова К.О.,
Герцен К.В.
Морозов П.В.

Верстка

Подача рукописей и переписка
с авторами e-mail: ag_journal@almazovcentre.ru
Размещение рекламы
и подписка e-mail: ahleague@mail.ru

Почтовый адрес издательства:
197341, С.-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел./факс: 8 (812) 702-37-33
www.almazovcentre.ru

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09 г. Выдано
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных
Высшей Аттестационной Комиссией (ред. — апрель 2008 года)
Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения редакции.
Тематическая рассылка по специализируемым.
Подписка по каталогу агентства «Роспечать» —
подписной индекс 36876 (стр. 84)
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Содержание:

Content:

- 342** Чурина С.К., Ключева Н.З., Антонова О.С., Руденко Е.Д., Петрова Е.И., Макаров В.Л., Борисова И.Ю. **Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор)**
- 342** Tchurina S.K., Klueva N.Z., Antonova O.S., Rudenko E.D., Petrova E.I., Makarov V.L., Borisova I.Y. **Genetically determined mechanisms of arterial hypertension related to dietary calcium deficiency (parathyroid hypertensive factor)**
- 349** Иванов Н.В., Фогт С.Н., Худякова Н.В. **Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии**
- 349** Ivanov N.V., Fogt S.N., Khudyakova N.V. **Neuroimmunoendocrinological aspects of arterial hypertension**
- 355** Сергеева В.В., Нургазизова А.К. **Оценка показателей инвалидности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией после проведения стентирования коронарных артерий**
- 355** Sergeeva V.V., Nurgazizova A.K. **The disability in hypertensive patients with coronary heart disease after coronary intervention with angioplasty and stenting**
- 361** Шахнович П.Г., Балахнов Д.О., Черкашин Д.В., Аланичев А.Е. **Острый коронарный синдром у пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности использования современных антикоагулянтов**
- 361** Shakhnovich P.G., Balakhnov D.O., Cherkashin D.V., Alanichev A.E. **Acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation: the possibilities of modern anticoagulants**
- 370** Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Свирияев Ю.В., Конради А.О. **Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетании артериальной гипертензии и метаболических нарушений (часть 3)**
- 370** Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Sviryayev Yu.V., Konradi A.O. **The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid hypertension and metabolic disorders (part 3)**
- 377** Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. **Экспериментальные модели метаболического синдрома**
- 377** Kravchuk E.N., Galagudza M.M. **Experimental models of metabolic syndrome**
- 384** Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Швед Н.В., Зарайский М.И., Каюков И.Г., Смирнов А.В. **Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия**
- 384** Beresneva O.N., Parastayeva M.M., Ivanova G.T., Kucher A.G., Shwed N.V., Zaraysky I.J., Kayukov I.G., Smirnov A.V. **Changes of cardiovascular system in rats associated with high intake of sodium chloride**
- 391** Борисова И.Ю., Макаров В.Л., Чурина С.К. **Артериальное давление и показатели минерального обмена в организованной популяции подростков раннего перипубертатного и начального пубертатного периодов (экология природных дефицитов)**
- 391** Borisova I.Y., Makarov V.L., Tchurina S.K. **Blood pressure and mineral metabolism in adolescents (ecological mineral deficiency in drinking water)**

Содержание:

- 401** Альдекеева А.С., Корнева Н.А., Руденко Е.Д., Ключева Н.З. Экспрессия мРНК NAP-22 в почках крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и нормотензивных крыс (линия WKY) в раннем постнатальном онтогенезе в условиях нормального поступления экзогенного кальция и его дефицита
- 406** Конради А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения
- 415** Зуева И.Б., Урумова Е.Л., Кривоносов Д.С., Голикова Р.В. Взаимосвязь между структурными изменениями сосудов шеи и когнитивными функциями у пациентов с метаболическим синдромом
- 422** Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром
- 433** Сасонко М.Л., Атьков О.Ю., Гурфинкель Ю.И. Взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией
- 442** Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Березина А.В., Каронова Т.Л., Листопад О.В., Беркович О.А., Баранова Е.И. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией
- 450** Бочкарёв М.В., Коростовцева Л.С., Свирыев Ю.В. Продолжительность и качество сна — есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями?
- 462** Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е., Васильева Е.Ю., Соболева А.В., Беляева О.Д., Баранова Е.И. Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

Content:

- 401** Aldekeeva A.S., Korneva N.A., Rudenko E.D., Klueva N.Z. **Expression of NAP 22 mRNA in kidney of spontaneously hypertensive rats (SHR line) and normotensive rats (WKY line) in early postnatal ontogenesis under normal exogenous calcium intake and its deficit**
- 406** Konradi A.O. **Hypertension treatment in the young age and in the elderly**
- 415** Zueva I.B., Urumova E.L., Krivonosov D.S., Golikova R.V. **The relationship between structural change of neck vessels and cognitive functions in patients with metabolic syndrome**
- 422** Boyarinova M.A., Rotar O.P., Konradi A.O. **Adipokines and cardiometabolic syndrome**
- 433** Sasonko M.L., Atkov O.Yu., Gurfinkel Yu.I. **Relationship between left ventricular hypertrophy and remodeling of capillary network in hypertensive patients**
- 442** Belyaeva O.D., Brovin D.L., Berezina A.V., Karonova T.L., Listopad O.V., Berkovich O.A., Baranova E.I. **Total and high-molecular weight adiponectin level in hypertensive women with abdominal obesity**
- 450** Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Sviryayev Yu.V. **Sleep quality and duration and cardiovascular diseases: is there an association?**
- 462** Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E., Vasiljeva E.Yu., Soboleva A.V., Belyaeva O.D., Baranova E.I. **Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation**

Леркамен®

лерканидипин

**Леркамен® – первый лерканидипин,
зарегистрированный в России***



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача
Lerc_adv_A4_21.07.14

**Эффективное снижение АД и хорошая
переносимость^{1,2,3}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридиновый антагонист кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10–20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, заливая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы, галактозы; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится, редко: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 09.04.12

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002, 11: 95-100
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006, 60(11): 1364-1370
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

*ГРПС Дата инструкции 09.04.2012

по лицензии RECORDATI

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Глубокоуважаемые читатели!

Время приносит новые доказательства единства биологических систем на всех (в том числе молекулярных и надмолекулярных) уровнях регуляции функций организма. Всесторонний анализ литературных данных, исследований в эксперименте и клинике вскрывает великое единство принципов функционирования систем организма.

Являясь гетерогенным полигенным заболеванием с существенным генетическим компонентом, артериальная гипертензия предполагает участие и факторов внешней среды в своем развитии, что подтверждается отсутствием идеального антигипертензивного средства, а также отсутствием эффекта от комбинированной терапии, при которой, помимо всего, создаются условия для развития побочных явлений.

В настоящем номере журнала рассматриваются взаимоотношения некоторых теоретических и прикладных аспектов формирования повышенного сосудистого тонуса (как основы патогенеза артериальной гипертензии) на всех уровнях его регуляции. Представлена формирующаяся в последние десятилетия концепция о роли паратиреоидного гипертензивного фактора в патогенезе артериальной гипертензии, развивающейся при дефиците экзогенного кальция, особенно в регионах с низким содержанием макроэлементов в природной питьевой воде. На основе анализа современных экспериментальных данных в сжатой форме систематизированы новые факты, свидетельствующие о важности генетически детерминированного поддержания постоянства концентрации внутриклеточного кальция не только в клетках сердечно-сосудистой системы (гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты), но и в клетках других систем (головной мозг, поч-

ки), участвующих в формировании артериальной гипертензии.

Небезынской для читателя окажется обзорная статья, посвященная оценке патофизиологии артериальной гипертензии с позиций нейроиммунно-эндокринологии. В ней суммированы самые последние представления о роли иммунной, эндокринной и симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии. Большой раздел посвящен метаболическому синдрому, одним из компонентов которого является артериальная гипертензия.

Не углубляясь в детальный анализ представленных в номере публикаций, подтверждающих эту идею, авторам предоставляется право самим ответить на вопрос, насколько связаны между собой столь разноплановые и разноуровневые подходы к оценке участия различных систем в развитии артериальной гипертензии? Как могут транслироваться полученные новые данные, в том числе результаты генетических исследований, в практику? На наш взгляд, каждая из концепций, представленных здесь, является исключительно плодотворной и имеет право на существование, даже если она окажется ошибочной. По крайней мере, можно надеяться, что такой разносторонний подход к важнейшей медико-социальной проблеме может способствовать расширению диагностических возможностей, появлению новых терапевтических стратегий как в лечении, так и в профилактике артериальной гипертензии.

С уважением
член редакционного совета
журнала «Артериальная гипертензия»,
д.м.н., профессор

С.К. Чурина

Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор)

**С.К. Чурина, Н.З. Ключева, О.С. Антонова, Е.Д. Руденко,
Е.И. Петрова, В.Л. Макаров, И.Ю. Борисова**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

Чурина С.К. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Ключева Н.З. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Антонова О.С. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Руденко Е.Д. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Петрова Е.И. — заведующая отделом экспериментального животноводства ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Макаров В.Л. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Борисова И.Ю. — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН.

Контактная информация: ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 199034. Тел.: +7(812)328–11–01. E-mail: tchurina@yahoo.com (Чурина Светлана Константиновна).

Резюме

На основе анализа современных эпидемиологических, клинических, физиологических данных, а также представлений о молекулярных и клеточных механизмах формирования артериальной гипертензии (АГ) дана характеристика формирующейся в настоящее время парадигмы о роли паратиреоидного гипертензивного фактора (ПГФ) в развитии некоторых форм АГ при дефиците экзогенного кальция. Молекулярно-генетические механизмы формирования АГ у человека и животных сходны. Продemonстрировано присутствие ПГФ в крови некоторых больных АГ, а также в эксперименте у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (экспериментальная модель АГ у человека), содержащихся в условиях дефицита поступающего в организм Ca^{2+} . Результаты, полученные в эксперименте, свидетельствуют о том, что в условиях дефицита поступающего в организм Ca^{2+} повышение артериального давления формируется в онтогенезе не сразу, а лишь через 6 недель после рождения (еще в предгипертензивную фазу), на фоне генетически детерминированных нарушений обмена внутриклеточного Ca^{2+} , нарастающей концентрации Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, а также изменений в метаболизме нейрорегуляторных белков в центральной нервной системе. Фракция NAR-22 нейроспецифических пептидов мозга является информативным биомаркером кальцийзависимой АГ. С использованием широко доступного метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (учитывая присутствие в крови человека ПГФ) предполагается получить надежный метод выявления в крови человека генов, кодирующих развитие ПГФ-зависимой АГ. Метод позволит, с одной стороны, выявить лиц, предрасположенных к развитию патологии, а с другой — вплотную подойти к направленной широкой первичной профилактике АГ в некоторых группах населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, паратиреоидный гипертензивный фактор, дефицит экзогенного кальция, биомаркеры, NAR-22.

Genetically determined mechanisms of arterial hypertension related to dietary calcium deficiency (parathyroid hypertensive factor)

S.K. Tchurina, N.Z. Klueva, O.S. Antonova, E.D. Rudenko,

E.I. Petrova, V.L. Makarov, I.Y. Borisova

Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, 6 Makarov emb., St Petersburg, Russia, 199034. Phone: +7(812)328-11-01. E-mail: tchurina@yahoo.com (Svetlana K. Tchurina, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology at Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences).

Abstract

The paradigm of the parathyroid hypertensive factor (PHF) and its role in the development of systemic hypertension (HTN) in relation to dietary calcium deficiency was analyzed on the basis of available epidemiological, clinical and physiological data. Modern conceptions of molecular and cellular mechanisms of HTN were considered. Molecular-genetic mechanisms of HTN in humans and in animals are similar. The PHF presence was found in blood plasma in hypertensive patients, as well as in blood of spontaneously hypertensive rats (SHR) kept on low calcium diet. The experimental results show that under the conditions of low Ca^{2+} intake the blood pressure increases only six weeks after birth preceded by the elevation of Ca^{2+} level in vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes, as well as metabolic changes in neuroregulatory proteins in the central nervous system. The NAP-22 fraction of neurospecific brain peptides appears to be an informative biomarker of calcium dependent HTN. With the use of polymerase chain reaction with reverse transcription (considering the presence of PHF in human blood), a reliable method is proposed to identify the genes encoding PHF-dependent HTN. This method would help to detect the proneness to the disease, and will enable and early primary HTN prevention in certain population groups.

Key words: hypertension, parathyroid hypertensive factor, low calcium intake, biomarkers, NAP-22.

Статья поступила в редакцию 19.05.14 и принята к печати 25.06.14.

Кальций — химический элемент, играющий центральную роль в биологических системах живых организмов и контролирующий множество ключевых процессов в клетке. Он может выполнять как статическую функцию в стабильных структурах, так и динамическую, участвуя в путях передачи сигнала в качестве вторичного мессенджера в клетках.

Проблема патогенеза заболеваний, связанных с нарушениями обмена кальция, в том числе обнаруженных при некоторых формах артериальной гипертензии (АГ), в настоящее время активно изучается во всем мире. Доказано, что в основе патогенеза этих состояний лежат генетически детерминированные нарушения механизмов, поддерживающих постоянный уровень свободного, несвязанного внутриклеточного кальция — $[\text{Ca}^{2+}]_i$ — в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, кардиомиоцитах (КМиЦ), нейронах головного мозга. Концентрация кальция внутри и вне клетки различается на несколько порядков, поэтому для контроля уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клетке существует сложная система каналов, обменников и насосов плазматической и внутриклеточных мембран. Данные о запуске каскадов, использующих Ca^{2+} в качестве вторичного мессенджера при АГ

и генетически детерминированных нарушениях обмена, в литературе освещены недостаточно.

Связь между уровнем кальция в пище и развитием АГ доказана в эпидемиологических [1–4] и клинических исследованиях [5–13], в опытах на животных [9, 14–17], а также в исследованиях механизмов внутриклеточной сигнализации на молекулярном уровне [18]. Суммарные результаты этих исследований свидетельствуют о существовании порога потребления кальция с пищей (400–500 мг/сут), ниже которого риск развития АГ возрастает в несколько раз. Доказана высокая физиологическая значимость кальция, содержащегося в питьевой воде в биодоступной форме свободных ионов [3, 7–9, 14–17, 19–23]. В частности, как показали исследования, дефицит Ca^{2+} в питьевой воде является одним из факторов, модифицирующих активность мембранных ионтранспортирующих систем клеток (Na^+ , K^+ , Cl^- — котранспорт), генетически сопряженных с развитием чувствительности к хлориду натрия и с объем-зависимым характером АГ [24–26]. Так, например, увеличение потребления хлорида натрия на 100 ммоль приводит к возрастанию экскреции кальция на 1 ммоль. При снижении потребления на-

трия с 200 до 50 ммоль/сут суточные потери кальция снижаются на 45 % (с 4,8 до 3,4 ммоль).

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют также о том, что кальций препятствует не только развитию соль-индуцированной АГ в эксперименте на животных и у больных, но и о том, что восполнение дефицита кальция приводит к снижению чувствительности к хлориду натрия [9, 11, 25–31].

В ряде исследований на пациентах с АГ подтверждается антигипертензивный эффект потребляемого кальция [9–13], а в эксперименте на гипертензивных крысах линии SHR (экспериментальная модель первичной АГ у человека) повышенное содержание кальция в корме предотвращает развитие у них АГ, а также стресс-индуцируемое повышение артериального давления (АД).

Несмотря на то, что концепция влияния дефицита экзогенного кальция на формирование сосудистого тонуса и развитие АГ сформировалась давно, научное подтверждение она получила лишь в конце прошлого столетия в связи с открытием нового гипертензивного фактора паратиреоидного происхождения — так называемого паратиреоидного гипертензивного фактора (ПГФ) — parathyroid hypertensive factor (PHF). Этот фактор, открытый группой канадских ученых в 1987 году [28–46], резко отличается по своей химической структуре и физиологическим свойствам от всех ранее известных кальций-регулирующих гормонов, в том числе паратиреоидного гормона. К настоящему моменту канадские ученые лидируют в исследованиях ПГФ [47] (более 11 международных проектов было разработано уже к 1992 году).

Продemonстрировано присутствие ПГФ в плазме крови SHR и многих больных с эссенциальной АГ: плазма крови от таких больных и от SHR при введении ее нормотензивным животным вызывала у последних выраженный подъем АД [14–17, 20, 44]. Другой результат, полученный в этих исследованиях, заключался в том, что при прекращении введения плазмы крови от SHR и замене ее на плазму от нормотензивных животных наблюдалось быстрое снижение АД до исходного уровня. Продemonстрирована идентичность этого фактора у человека и у животных [28, 42].

Известно, что антагонисты кальция ингибируют действие ПГФ [27, 42]. Введение нифедипина предотвращает повышение АД после болюсного введения ПГФ *in vivo*. Он повышает активность кальциевых каналов L-типа в ГМК сосудов и КМЦ, усиливает действие норадреналина на сосудистую стенку, а также вызывает нарастание концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , опосредованное действием хлорида калия,

связанного с деполяризацией клеточной мембраны и открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов [27, 42]. Появились данные о том, что ПГФ подавляет активность потенциал-зависимых калиевых каналов в мембранах ГМК сосудов [41, 42], а также изменяет характеристики тетродотоксинчувствительных натриевых каналов [48].

Таким образом, ПГФ опосредованно регулирует вход Ca^{2+} в клетку и, в свою очередь, ингибируется при адекватном поступлении кальция в организм. Паратиреоидный гипертензивный фактор имеет молекулярный вес 2700 Д. В условиях биологического тестирования он вызывает отсроченный подъем АД у нормотензивных животных, совпадающий по времени с нарастанием входа внеклеточного Ca^{2+} в ГМК сосудов [42].

Активная компонента ПГФ состоит из олигопептида, связанного с фосфоглицеридом, и также вызывает отсроченное повышение АД при введении нормотензивным животным. Эффект также совпадает по времени с повышением входа внеклеточного кальция в сосудистые ГМК. Получены антитела к активной компоненте ПГФ, которые используются для количественной [44, 45] иммуноферментной оценки присутствия данного фактора и при других состояниях, связанных с повышенным входом кальция в клетку. ПГФ стал использоваться как диагностический маркер соль-чувствительности, низкорениновой АГ [27, 28]; в этих случаях этому фактору приписывается причинная роль в развитии АГ. Было обнаружено, что ПГФ-позитивные (соль-чувствительные) больные АГ отвечают на терапию блокаторами кальциевых каналов и диуретиками, в то время как ПГФ-негативные пациенты лучше отвечают на терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами β -адренорецепторов [42–46]. Антагонисты к ПГФ могут также быть использованы при лечении пациентов с другими заболеваниями, сопровождающимися повышением концентрации внутриклеточного кальция [42].

Полипептид активной компоненты ПГФ имеет преимущественно от 5 до 20 аминокислотных остатков (чаще 5–10). В основном структура полипептида представляет собой последовательность Tyr-Ser-Val-Ser-His-Phe-Arg. Молекулярная масса ПГФ, составляющая по данным масс-спектрометрии 1000–2700 Д, может быть увеличена за счет присоединенных полипептидных компонентов.

Активная компонента ПГФ может быть связана с биологически активным веществом или молекулой (гормоны, диуретики, нейротрансмиттеры), которая может служить транспортером для доставки ПГФ к специфическим местам связывания в клетках, тканях, органах. Биологически активные

вещества могут иметь высокую аффинность к различным клеткам, в том числе к ГМК и КМЦ. Способы связывания молекул этих веществ с активной компонентой ПГФ хорошо известны [42].

Нами в сотрудничестве с Институтом особо чистых биопрепаратов и Институтом высокомолекулярных соединений Российской академии наук в Санкт-Петербурге был получен структурный и функциональный синтетический аналог ПГФ, полностью воспроизводящий весь спектр его физиологических эффектов. Были получены антитела к этому соединению. Фракция, показывающая наибольший титр к ПГФ, в дальнейшем использовалась для иммуноферментного анализа. В результате иммунизации животных (кроликов) получена поликлональная антисыворотка, обладающая в эксперименте выраженным антигипертензивным действием [46, 49].

К настоящему моменту доступных и надежных методов идентификации гена или генов, кодирующих аминокислотную последовательность ПГФ, не существует.

Поскольку ПГФ, по-видимому, может претендовать на роль ведущего механизма в формировании кальций-зависимых форм АГ, особенно широко распространенных в регионах с низкой концентрацией макроэлементов в природной питьевой воде [3, 7, 8], а также некоторых других заболеваний сердечно-сосудистой системы [50] поиск количественного, доступного для широкого применения метода определения присутствия его в крови представляется чрезвычайно актуальным.

Интенсивное развитие новых молекулярных технологий в биологии и медицине открыло новые перспективы для поиска биомаркеров, появление которых в крови сопряжено с появлением в циркуляторном русле ПГФ, позволяющих диагностировать различные заболевания, в том числе на ранних их стадиях. Перспективным подходом к разработке нового метода диагностики кальций-зависимой АГ и других заболеваний, провоцируемых дефицитом экзогенного кальция, может стать сопоставление данных масс-спектрометрических методов с данными иммуноферментного анализа.

В настоящее время, возможно, не существует других проблем в медицине, которые бы столь бурно развивались и приносили бы столь новую и важную информацию, как проблема генетических и средовых взаимоотношений и их роли в развитии заболеваний. Решение фундаментальной проблемы формирования кальций-зависимых форм АГ и ассоциированных с ней заболеваний невозможно без понимания молекулярных механизмов формирования стойкого повышения тонуса кровеносных сосудов

при АГ, нарушений работы миокарда и изменений в структуре и функции других органов-мишеней — головного мозга, почек. Такой подход лежит в основе новых решений [51] в области первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению АГ с выявлением генетической составляющей, с предсказуемым ответом на подобранный препарат. В настоящее время наиболее значимый прогресс ожидается от новых клинических исследований, которые, по-видимому, будут выполняться с учетом этих предположений [51].

Для крыс с генетически детерминированной спонтанной АГ характерны, помимо гипертензии, выраженные изменения поведенческих реакций и когнитивных процессов, которые заметно усиливаются с возрастом [52, 53].

Показано, что молекулярные механизмы развития АГ у людей и крыс универсальны и во многом сходны. Условия модельных экспериментов представляют исключительную возможность оценить в постнатальном онтогенезе (во времени) последовательность включения различных механизмов формирования АГ на клеточно-молекулярном уровне и дают достаточный материал для многих существенных заключений. В частности, было продемонстрировано, что у гипертензивных крыс линии SHR нарушены количественное распределение и структурные характеристики белков, играющих важную роль в интеграционных процессах в мозге и участвующих в сигнальных реакциях, лежащих в основе синаптической передачи нервного импульса, а также в формировании памяти и в процессах обучения [52, 53].

Известно, что повышение АД формируется у SHR в раннем постнатальном онтогенезе лишь через 6–8 недель после рождения, в то время как генетически детерминированные нарушения регулирования $[Ca^{2+}]$ в ГМК сосудов и КМЦ значительно опережают эти изменения, фиксируются уже с первых дней после рождения, еще до стойкого повышения АД, то есть в предгипертензивную фазу [18, 52, 53].

Своеобразными маркерами состояния пластических процессов в нервной системе являются нейрорегуляторные белки нервных окончаний GAP-43 и NAP-22 (мажорные субстраты протеинкиназы C), участвующие в процессах обучаемости, формировании когнитивной функции мозга через процессы формирования нейрональных сетей, роста аксонов в раннем постнатальном онтогенезе [57, 58]. Поэтому, наряду с показателями гемодинамики, нами изучались в эксперименте экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты, посттрансляционные и структурные модификации этих белков у крыс гипертензивных и нормотензивных линий. Показано,

что уже на самых ранних этапах постнатального онтогенеза у животных, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция, выявляются существенные различия по сравнению с животными, выращенными в условиях нормального содержания кальция в корме и воде. Так, у крыс SHR уже в первые дни после рождения, то есть задолго до формирования АГ, наблюдалось накопление NAP-22 в теменной коре и усиление протеолиза белка GAP-43 в синапсоммах [54–56].

Таким образом, набор пептидов мозга в этих группах животных отличался лишь одной фракцией — NAP-22 [54–56]. Так как уровень его экспрессии в нейронах головного мозга крыс со спонтанной гипертензией существенно выше, чем у нормотензивного контроля, предполагается, что NAP-22 может коррелировать с присутствием в крови ПГФ. Положительные результаты поиска маркеров в мозговых структурах Ca^{2+} -дефицитных крыс послужили основой для проведения экспериментов по обнаружению подобных биомаркеров в других средах и тканях, в том числе доступных для исследования в клинике.

Используя широко доступный метод полимерной цепной реакции с обратной транскрипцией (учитывая присутствие в крови человека ПГФ), предполагается получить надежный метод выявления в крови человека генов, кодирующих развитие ПГФ-зависимой АГ [59].

Анализ результатов проведенных с 1983 года клинических исследований, посвященных изучению влияния пищевого кальция на уровень АД, показал, что положительный эффект кальция оказывает только в регионах с исходно низким потреблением кальция. В регионах же, где потребление кальция соответствовало принятым нормам, эффект был незначительным или отсутствовал вообще. Это свидетельствует о том, что позитивный эффект экзогенного кальция принадлежит, по-видимому, не прямому действию его на уровень АД, а скорее тем механизмам, через которые этот дефицит реализуется.

Молекулярно-генетический подход к проблеме патогенеза кальций-зависимой АГ позволит выявить, с одной стороны, лиц, предрасположенных к развитию патологии, а с другой — вплотную подойти к направленной коррекции средовой составляющей и широкой первичной профилактике АГ в некоторых группах населения. Проблема диагностики и профилактики таких состояний, по-видимому, может иметь особое значение для регионов, в которых дефицит поступающего в организм кальция усиливается за счет низкого содержания ионов Ca^{2+} в питьевой воде и для которых характерно широкое распространение болезней, связанных с нарушени-

ем обмена кальция в клетке (кальцийзависимая АГ, включая АГ беременности, остеопороз, синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей, сахарный диабет).

Таким образом, различные патологические состояния, связанные с дефицитом кальция в пище и воде, по-видимому, могут иметь общие наследственно обусловленные причины, но различаться по механизмам их молекулярной реализации.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Blackwood A.M., Cappuccio F.P., Sagnella G.A. et al. Epidemiology of blood pressure and urinary calcium excretion: importance of ethnic origin and diet // *J. Hum Hypertens.* — 1999. — Vol. 13. — P. 892–893.
2. Aro A. Dietary calcium and hypertension: population studies // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 8, suppl. B. — P. 31–35.
3. Sharrett A.R. The role of chemical constituents of drinking water in cardiovascular diseases // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 110, № 1. — P. 401–420.
4. Epidemiology of arterial blood pressure // Ed. by H. Kesteloot, J.V. Joossens. — 1980. — 390 p.
5. Ljunghall S., Hvarfner A., Lind L. Clinical studies of Calcium metabolism in essential hypertension // *Eur. Heart J.* — 1987. — Vol. 8, Suppl. B. — P. 37–44.
6. Lyon M.R., Cline J.C., Totony de Zepetnek et al. An open, randomized, double blind, comparison trial examining the effects of a standardized extract of American ginseng alone or in combination with a standardized extract of Ginkgo Biloba on symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children: a pilot study // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2001. — Vol. 26, № 3. — PMID:11394191.
7. Чурина С.К. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы) // *Физиолог. журн.* — 1988. — Т. LXXIV, № 11. — С. 1615–1622. / Tchurina S.K. Ecological and physiological aspects of the arterial hypertension prevalence in Leningrad (facts and hypotheses) // *Physiology Journal [Fiziologicheskij Zhurnal]*. — 1988. — Vol. LXXIV, № 11. — P. 1615–1621 [Russian].
8. Comstock G.W. Water hardness and vascular diseases // *Am. J. Epidemiol.* — 1979. — Vol. 119, № 4. — 375 p.
9. Чурина С.К., Кузнецов С.Р., Янушкене Т.С. и др. К патогенезу артериальной гипертензии при дефиците Са в питьевой воде (экспериментальные исследования) // *Артериальная гипертензия.* — 1995. — Т. 1, №1. — С. 25–30. / Tchurina S.K., Kuznetsov S.R., Yanuchkene T.S. et al. Calcium deficiency in drinking water and arterial hypertension (experimental data) // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 1995. — Vol. 1, № 1. — P. 25–30 [Russian].
10. Чурин К.В. Некоторые особенности метаболизма кальция при артериальной гипертензии // Автореф. канд. дисс. — 1993. — 19 с. / Churin K.V. Certain characteristics of calcium metabolism in arterial hypertension: Ph.D. thesis. — 19 p. [Russian].
11. Демешко О.Н., Чурина С.К. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 64–67 / Demeshko O.N., Tchurina S.K. Sensitivity to sodium chloride and some calcium and sodium metabolic parameters in patients

with essential hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2003. — Vol. 9, № 2. — P. 64–67.

12. Cappuccio F.P., Marcandu N.D., Singer D.R. et al. Does oral calcium supplementation lower high blood pressure? A double blind study // *J. Hypertens.* — 1987. — Vol. 5, № 6. — P. 6771–6776.

13. McCarron D.A. Calcium in the pathogenesis and therapy of human hypertension // *Am. J. Med.* — 1985 — Vol. 78, Suppl. 2B. — P. 27–34.

14. Tchurina S.K., Kulikov S.V., Ryzhov D.B. et al. Mechanism of arterial pressure elevation in calcium deficiency // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.)*. — 1994. — Vol. 117, № 5. — P. 472–473 [Russian].

15. Чурина С.К., Рыжов Д.Б., Ключева Н.З. и др. Гипертензивная активность плазмы крови крыс линии WKY, содержащихся в условиях дефицита кальция в питьевой воде // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 1993. — Т. 115, № 2. — С. 137–141. / Tchurina S.K., Ryzhov D.B., Klueva N.Z. et al. Hypertensive activity of blood plasma from WKY rats kept on calcium-deficient drinking water // *Bull. Exp. Biol. Med. [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1993. — Vol. 115, № 2. — P. 137–141 [Russian].

16. Рыжов Д.Б., Ключева Н.З., Чурина С.К. Паратиреоидный гипертензивный фактор в плазме крови больных эссенциальной и симптоматической (почечной) артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 1996. — Т. 2, № 1. — С. 50–53. / Ryzhov D.B., Klueva N.Z., Tchurina S.K. Parathyroid hypertensive factor in plasma of patients with primary and symptomatic (renal) hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 1996. — Vol. 2, № 1. — P. 50–53 [Russian].

17. Tchurina S.K., Ryzhov D.B., Klueva N.Z. et al. Low calcium water diet and hypertensive plasma activity of WKY Rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.)*. — 1993. — Vol. 115, № 2. — P. 137–139.

18. Захаров Е.А., Ключева Н.З., Белостоцкая Г.Б. Механизмы формирования кальций-зависимой гипертензии на модели кардиомиоцитов крыс в культуре // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 115, № 6. — С. 683–687. / Zakharov E.A., Klyueva N.Z., Belostotskaya G.B. Mechanisms of development of calcium-dependent hypertension in cultured rat cardiomyocytes // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 115, № 6. — P. 683–687 [Russian].

19. Bakksi S.N., Abhold R.H., Speth R.C. Low calcium diet increases blood pressure and alters peripheral but not central angiotensin II binding sites in rats // *J. Hypertens.* — Vol. 7, № 5. — P. 423–427.

20. Ключева Н.З., Рыжов Д.Б., Куликов С.В. и др. Особенности прессорного ответа на адреналин при АГ, вызванной дефицитом экзогенного кальция // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 1997. — Т. 123, № 8. — С. 148–150 / Klueva N.Z., Ryzhov D.B., Kulikov S.V. et al. Some characteristics of the pressor effect to adrenaline in AH caused by dietary calcium deficiency // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1997. — Vol. 123, № 8. — P. 148–150 [Russian].

21. Иванова Г.Т. Особенности кальциевого и магниевого баланса и питьевого поведения крыс, получавших воду с малым и нормальным содержанием кальция и магния // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 101–102. / Ivanova G.T. Characteristics of calcium and magnesium balance and of the “drinking behavior” of rats receiving water with little and normal content of calcium and magnesium // *Nephrology [Nefrologiya]*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 101–102 [Russian].

22. Иванова Г.Т., Чурина С.К., Тюлькова Е.И. и др. Увеличение почечной экскреции кальция как следствие потребления питьевой воды с низким содержанием кальция и магния // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5, № 3. — С. 101–102. / Ivanova G.T., Tchurina S.K., Tyulkova E.I. et al. Elevated renal excretion of

calcium as a result of consumption of drinking water with low content of calcium and magnesium // *Nephrology [Nefrologiya]*. — 2001. — Vol. 5, № 3. — P. 101–102 [Russian].

23. Чурина С.К., Янушкевич Т.С., Самойлов М.О. Парадоксальное увеличение Са-связывающей способности стенки аорты крыс линии Вистар-Киото при низком содержании кальция в питьевой воде. // *Физиол. журн.* — 1991. — Т. 77, № 4. — С. 41–44. / Tchurina S.K., Yanushkevich T.S., Samoilov M.O. Paradoxical increase in the calcium-binding ability of the aorta wall in WKY rats kept on low-calcium drinking water // *Physiol. J.* — 1991. — Vol. 77, № 4. — P. 41–44 [Russian].

24. Кузнецов С.Р., Орлов С.Н., Чурина С.К. Влияние низких концентраций Са и Mg в питьевой воде на транспорт одновалентных катионов и Са в эритроцитах нормотензивных крыс // *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, — 1991. — Т. 113, № 5. — С. 471–474. / Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of low calcium and magnesium content in drinking water on the transport of monovalent cations and calcium in erythrocytes of normotensive rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny]*. — 1991. — Vol. 113, № 5. — P. 471–474 [Russian].

25. Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of dietary calcium on Ca²⁺ and K⁺ fluxes in red blood cells of SHR: a possible role of parathyroid hypertensive factor // *Satell. Symp.: PHF: a new circulating substance in essential hypertension*. — 1994. — June, 13. Madrid. 14th Sci. Meeting of the ISH. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol. (Suppl. 2)*. — 42 p.

26. Kuznetsov S.R., Orlov S.N., Tchurina S.K. The effect of dietary calcium on the ion-transport systems of erythrocytes of normotensive and hypertensive rats // *Universita degli studi di Milano Ricerca Scientifica ed Educazione Permanente*. — 1993. — Suppl. № 95. — 376 c.

27. Подзолков В.И., Самойленко В.В. Паращитовидный гипертензивный фактор // *Кардиология*. — 1996. — Т. 36, № 4. — С. 70–73. / Podzolkov V.I., Samoylenko V.V. Parathyroid hypertensive factor // *Cardiology. [Kardiologiya]* — 1996. — Vol. 36, № 4. — P. 70–73 [Russian].

28. Resnick L.M., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T., Laragh J.H., Parathyroid hypertensive factor. Association with renin profile and salt sensitivity // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1235–1241.

29. Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Duneclift S., Eastwood J.B. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism // *J. Nephrology* — 2000. — Vol. 13, № 3. — P. 169–177.

30. Cirillo M., Ciacci C., Laurenzi M., Mellone M., Mazzacca G., de Santo N.G. Salt intake, urinary sodium and hypercalciuria // *Miner. Electr. Metab.* — 1997 — Vol. 23, № 3–6. — P. 265–268.

31. Saggat-Malik A.K., Markandu N.D., MacGregor G.A., Cappuccio F.P. Case report: moderate salt restriction for the management of hypertension and hypercalciuria // *J. Hum. Hypert.* — 1996. — Vol. 10, № 12. — P. 811–813.

32. Pang P.K.T., Lewanczuk R.Z. Parathyroid origin of a new circulating hypertensive factor in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 12, Pt. 1. — P. 898–902.

33. Lewanczuk R.Z., Pang P.K. T. In vivo potentiation of vasopressors by spontaneously hypertensive rat plasma: correlation with blood pressure and calcium uptake // *Clin. Exp. Hypertens.* — 1989. — Vol. 11, № 8. — P. 1471–1485.

34. Lewanczuk R.Z., Wang J., Zhang Z.R., Pang P.K. Effects of spontaneously hypertensive rat plasma on blood pressure and tail artery calcium uptake in normotensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 1. — P. 26–31.

35. Kaneko T., Ohtani R., Lewanczuk R.Z., Pang P.K. A novel cell type in the parathyroid glands of spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 2, № 7. — P. 549–552.

36. Sutherland Sh.K., Benishin Ch.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by Ca^{2+} in spontaneously hypertensive rat. Parathyroid cells // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 266–272.
37. Sutherland Sh.K., Nemere I., Benishin Ch.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by vitamin D3 analogs in parathyroid cells derived from spontaneously hypertensive rats // *J. Cell. Biochem.* — 2005. — Vol. 96, Suppl. 1. — P. 97–108.
38. Mangos G.J., Brown M.A., Witworth J.A. Difficulties in detecting of parathyroid hypertensive factor in the rat. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2007. — Vol. 25, Suppl. 11. — P. 936–938.
39. Lewanczuk R.Z., Benishin Ch.G., Shan J., Pang P.K. T. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23, suppl. — P. S23–S26.
40. Beneshin Ch., Lewanczuk R.Z., Jie Shan., Pang P.K. T. Purification and structural characterization of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* — 1994. — Vol. 23, suppl.2 — P. 9–13.
41. Ren J., Zhang L., Beneshin C.G. Parathyroid hypertensive factor inhibits voltage gated K^{+} channels in vascular smooth muscle cells // *J. Physiol. Pharmacol.* — Vol. 77, № 11. — P. 860–865. — PMID: 10593658.
42. Pang P.K. T., Beneshin Ch., Shan Jie et al. Active component of parathyroid hypertensive factor PCT WO 93/25577. — 1993. — 76 p.
43. Shan Jie, Beneshin Ch., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T. Mechanism of the vascular action of parathyroid hypertensive factor // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 23, suppl. — P. S1–S8.
44. Beneshin Ch., Tang L., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T. Production of parathyroid hypertensive factor from spontaneously hypertensive rats // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11, № 3. — P. 245–251.
45. Krylova S.M., Pang P.K., Shan J., Lewanczuk R.Z., Benishin C.G. Quantitative determination of parathyroid hypertensive factor by enzyme-linked immunosorbent assay // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 11. — P. 1173–1179.
46. Krylova S.M., Labedz N., Lewanczuk R.Z., Benishin C.G. Generation, characterization, and use of monoclonal antibodies against parathyroid hypertensive factor // *Clin. Chemistry.* — 2003. — Vol. 49, № 7. — P. 1204–1206.
47. Lewanczuk. Parathyroid hypertensive factor // In: *Canadians for health research / Salute to Excellence.* — 1992 p.
48. Krylov B.V., Vilin Y.Y., Tchurina S.K. et al. Parathyroid hypertensive factor changes sodium channel characteristics // XXXIII International congress of physiological sciences. — 1997. — St Petersburg, June 30 — July 5. — 058.14 p.
49. Demeshko O.N., Tchurina S.R., Vlasov G.P. et al. Hypotensive effect of antibodies to parathyroid hypertensive factor in calcium-deficient WKY rats // *Joint ISH/ESH Meeting.* — 2002. — Prague. — Poster № 2149.
50. Rubenowitz E., Axelsson G., Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — Vol. 143, № 5. — P. 456–462.
51. Hamet P. Arterial hypertension and genetics as a patient-individualized approach: where do we stand? // *Medicographia.* — 2012. — Vol. 34, № 1. — P. 97–99.
52. Антонова О.С. Влияние генетически детерминированных нарушений гомеостаза внутриклеточного кальция на экспрессию нейрорегуляторных белков NAP-22 и GAP-43 у крыс: Автореф.... канд. дисс. — СПб. — 2011. / Antonova O.S. The effect of genetically determined disturbances in the intracellular calcium homeostasis on the expression of NAP-22 and GAP-43 neuroregulatory proteins in rats: PhD thesis. — St Petersburg. — 2011 [Russian].
53. Ключева Н.З., Антонова О., Петрова Е.И. Влияние дефицита экзогенного кальция на уровень артериального давления и модификацию белков головного мозга GAP-43 и BASP1 у крыс линий SHR и WKY // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* — 2008. — Т. 145, № 3. — С. 244–248. / Klyueva N.Z., Antonova O.S., Petrova E.I. The effect of low calcium intake on the arterial blood pressure and on the modifications of GAP-43 and BASP1 brain proteins in SHR and WKY rats // *Bull. Exp. Biol. Med. (Engl.) [Bulletin Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny].* — 1991. — Vol. 145, № 3. — P. 244–248 [Russian].
54. Белостоцкая Г.Б., Захаров Е.А., Ключева Н.З. и др. Нарушения в работе рианодиновых рецепторов кардиомиоцитов спонтанно гипертензивных крыс, выявленные с помощью 4-хлор-м-крезола // *Биофизика.* — 2008. — Т. 53, № 6. — С. 946–952. / Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Klyueva N.Z. et al. Disturbances in functioning of ryanodine receptors in cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats detected using 4-chlorine-m-cresol // *Biophysics.* — 2008. — Vol. 53, № 6. — P. 946–952 [Russian].
55. Belostotskaya G.B., Zakharov E.A., Klyueva N.Z. Hyperactivity of ryanodine receptors inside SHR cardiomyocytes revealed via Bay K8644 activated DHPRs interplay with RyRs // *Biological motility: from fundamental achievements to nanotechnologies.* — Puschino: Synchrobook, 2010. — P. 38–42.
56. Плеханов А.Ю., Антонова О.С., Петрова Е.И. и др. Изменения обмена регуляторного белка мозга NAP-22 у крыс со спонтанной гипертензией и крыс линии WKY на ранних этапах постнатального онтогенеза, рожденных и выращенных самками при дефиците экзогенного кальция. // *Доклады академии наук.* — 2013. — Т. 452, № 2, — С. 233–237. / Plekhanov A.Yu., Antonova O.S., Petrova E.I. et al. Metabolic changes in NAP-22 regulatory brain protein in spontaneously hypertensive and WKY rats at early stages of postnatal ontogenesis born by rats kept on a low calcium diet // *The Reports of The Academy of Sciences [Doklady Akademii Nauk].* — 2013, — Vol. 452, № 2. — P. 233–237 [Russian].
57. Антонова О.С., Плеханов А.Ю., Петрова Е.И. и др. Структурные изменения белка NAP-22 — основного субстрата протеинкиназы С при кальций-зависимых формах артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 38–46. / Antonova O.S., Plekhanov A.Yu., Petrova E.I. et al. Structural changes in NAP-22 protein — the basic substrate of protein kinase C in calcium-dependent arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 38–46 [Russian].
58. Ключева Н.З., Антонова О.С., Петрова Е.И. Белки-субстраты протеинкиназы С — возможные маркеры кальций зависимых форм артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — Т. 15, прил. № 2. — С. 52–53. / Klyueva N.Z., Antonova O.S., Petrova E.I. Proteins — protein kinase C substrates — are possible markers of calcium-dependent arterial hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2009. — Vol. 15, Suppl. 2. — P. 52–53 [Russian].
59. Антонова О.С., Рудницкая Г.Е., Тупик А.Н. и др. Полимеразная цепная реакция: приборная и методическая реализация. Обзор аналитических характеристик // *Научное приборостроение.* — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 120–136. / Antonova O.S., Rudnitskaya G.E., Tupik A.N. et al. Polymerase chain reaction: instrumental and methodological realization. A review of analytical characteristics // *Scientific Instrument-Making [Nauchnoye Priborostroyeniye].* — 2011. — Vol. 21, № 4. — P. 120–136 [Russian].
60. Alsop B. Reprint of “Problems with spontaneously hypertensive rats (SHR) as a model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD)” // *J. Neurosci. Methods.* — 2007. — Vol. 166, № 2. — P. XV–XXI.

Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии

Н.В. Иванов¹, С.Н. Фогт¹, Н.В. Худякова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Иванов Н.В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ им. И.И. Мечникова); Фогт С.Н. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова СЗГМУ им. И.И. Мечникова; Худякова Н.В. — аспирант кафедры факультетской терапии медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: Кафедра эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, СПб ГУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, Россия, 195273. E-mail: baltic.forum@gmail.com (Иванов Никита Владимирович).

Резюме

В статье представлены последние данные о роли иммунной, эндокринной и симпатической нервной системы в патогенезе формирования артериальной гипертензии. Авторы уделяют внимание взаимодействию регуляторных систем в механизмах развития и стабилизации заболевания.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иммунокомпетентные клетки, артериальная гипертензия.

Neuroimmunoendocrinological aspects of arterial hypertension

N.V. Ivanov¹, S.N. Fogt¹, N.V. Khudyakova²

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Endocrinology Department of the North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Hospital of St Elizabeth, 14 Vavilovskiy st., St Petersburg, Russia, 195273. E-mail: baltic.forum@gmail.com (Nikita V. Ivanov, MD, PhD, an Associate Professor at the Endocrinology Department of the North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov).

Abstract

Article presents the latest data on the role of the immune, endocrine and sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. The authors pay attention to the interaction of regulatory systems in the mechanisms of disease development and stabilization.

Key words: sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system, immune cells, essential hypertension.

Статья поступила в редакцию 09.06.14 и принята к печати 15.07.14.

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу самых распространенных заболеваний во всем мире [1]. Многочисленные исследования указывают на необходимость более раннего выявления данного заболевания и своевременную коррекцию АГ [2–4] для предотвращения развития кардиоваскулярных катастроф [1, 5–7]. Успехи современной

фармакологии позволяют в большинстве случаев достичь удовлетворительных показателей артериального давления (АД), но сердечно-сосудистые заболевания всё равно удерживают пальму первенства в причинах инвалидизации и смертности населения земного шара [7, 8]. Данная проблема требует новых научных изысканий в понимании патогенеза

заболевания и разработок новых методов лечения больных. В большинстве современных публикаций, посвященных проблемам формирования АГ, основное внимание уделяется активизации симпатической нервной системы (СНС). Ее эффект обусловлен действием нейротрансмиттеров (адреналина и норадреналина) на адренергические рецепторы сосудистой стенки и сопровождается увеличением тонуса гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки и повышением АД [13]. Это приводит к ухудшению кровоснабжения клубочка нефрона, активизации юкстагломерулярного аппарата и запуску ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация данной системы, в свою очередь, усиливает и пролонгирует действие катехоламинов на стенку артерий, повышая ее тонус в еще большей степени [9–11]. Однако этих данных недостаточно для изучения генеза эссенциальной АГ. Для понимания механизмов стабилизации гипертензии необходимо объединение полученных результатов исследований в единую систему взглядов на АГ. Интеграция состоит в совместном изучении роли иммунной, эндокринной и нервной систем в патогенезе данного заболевания. Так, по современным представлениям, в механизмах стабилизации АГ активное участие принимает иммунная система — врожденный и приобретенный иммунитет [12–14]. Как известно, сосудистая стенка состоит из интимы, меди, адвентиции и элементов иммунной системы — макрофагов, Т-лимфоцитов, дендритных и тучных клеток [15]. Симпатикотония способствует не только повышению тонуса сосудов и развитию ангиоспастических явлений, но также модулирует процессы свободно-радикального окисления и запускает активизацию макрофагов, дендритных клеток стенки артерий. Это приводит к активной продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками — фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-17) [14, 16]. Под действием этих сигналов включаются механизмы, ответственные за передачу информации в ядро клетки и экспрессию различных генов. Одним из таких внутриклеточных посредников является нуклеарный фактор — каппа b (NF-kB) [16–19]. Активизация данной молекулы усугубляет окислительный стресс и осложняет течение АГ [20]. Немаловажную роль в образовании свободных радикалов кислорода при АГ играет оксид азота (NO). Будучи вовлеченным в механизмы воспаления, данное соединение выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную функцию. Свойства NO как эффектора в тех или иных реакциях иммунноэндокринной системы зависят от места продукции и количества данного соединения [16, 20].

Действительно, активация NF-kB является одним из важнейших факторов, запускающих транскрипцию индуцибельной нитрооксидсинтетазы, что в свою очередь приводит к образованию избыточного количества NO и накоплению свободных радикалов [20]. Супероксид-анион кислорода, образуемый в эндотелии, связывает физиологически значимый NO, подавляя вазодилатацию, с образованием пероксинитрита. Это высокотоксичное соединение приводит к неспособности эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) переносить электроны к L-аргинину для образования NO. Пероксинитрит транспортирует электроны к молекулярному кислороду, усиливая цитотоксическое действие супероксид-аниона [16, 20]. Активация транскрипции iNOS NF-kB является триггером формирования эндотелиальной дисфункции, которая сегодня рассматривается в качестве одного из основных механизмов стабилизации АГ. Развитие дисфункции эндотелия сопровождается сдвигом в системе вазодилатация-вазоконстрикция в сторону последней, нарушением барьерной функции эндотелия и повышением его проницаемости. В конечном итоге нарушение эндотелиальной функции вызывает структурно-метаболическое истощение эндотелиоцитов, ассоциированное с функциональным угасанием, гибелью и десквамацией клеток, угнетением их регенерации [16, 21, 22]. Более того, апоптоз эндотелиоцитов увеличивает проницаемость эндотелия, локальную экспрессию цитокинов и привлечение моноцитов в субэндотелиальное пространство. Вышеперечисленные провоспалительные изменения также запускают пролиферацию ГМК сосудов, ухудшая функциональную несостоятельность сосудистой стенки [23].

Говоря о балансе в системе вазорегуляции, нельзя не сказать о функционировании констрикторных агентов. Эндотелин-1 — важный вазоконстрикторный и провоспалительный пептид, который в большинстве случаев продуцируется эндотелиальными клетками, но также может синтезироваться ГМК сосудов [21]. Основное провоспалительное действие данного пептида связывают с экспрессией адгезивных молекул, лейкоцитарной инфильтрацией эндотелия и активацией воспалительных киназ, в частности, с протеинкиназой C, регулирующей клеточный цикл, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [24]. Вазонегативное действие эндотелина-1 на ранних этапах формирования АГ обусловлено прежде всего активацией Ca²⁺-каналов и последующей вазоконстрикцией. На более поздних этапах заболевания действие данного пептида также ассоциировано с облитерацией просвета сосуда вследствие стимуляции гипертрофии ГМК и с remodelированием сосудистой стенки посредством

активации фибробластов [21, 24]. Последние могут происходить или из своих предшественников — фиброцитов, циркулирующих в кровотоке, или из самих моноцитов-макрофагов, или из эпителиальных (и эндотелиальных) клеток [25, 26]. Активизация данного клеточного звена приводит к трансформации фибробластов в миофибробласты с последующей продукцией металлопротеиназ и синтезом ключевых компонентов внеклеточного матрикса — коллагена 1-, 3-, 4-, 5-, и 7-го типов, играющих существенную роль в миграционной активности клеток и ремоделировании матрикса [25, 27].

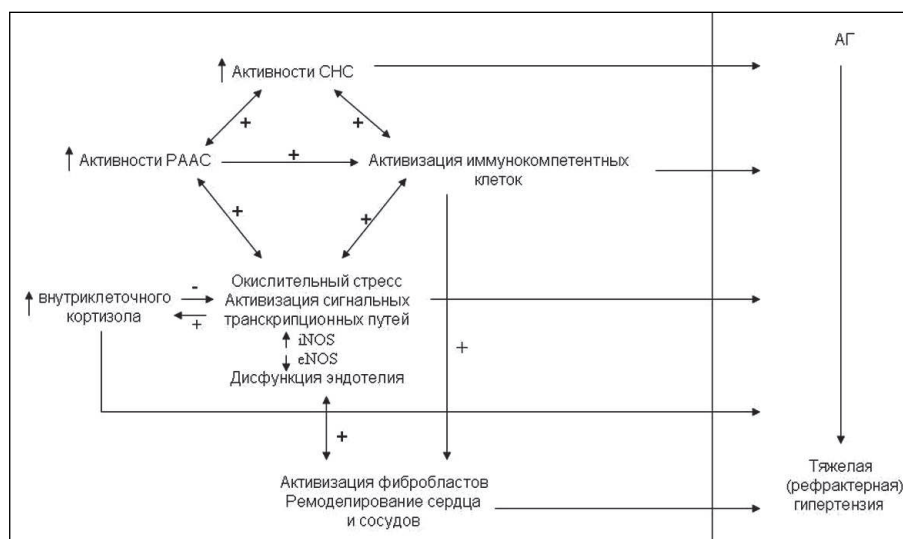
Также мощное провоспалительное влияние на кардиоваскулярный гомеостаз оказывают гормоны РААС. Данные литературы указывают на существование рецепторов к ренину в органах-мишенях (сердце, сосуды, почки, мозг), а также в печени, жировой ткани, надпочечниках, яичниках, что отражает наличие локальной продукции ангиотензина II в данных органах [28]. Активация этих рецепторов также стимулирует митоген-активируемые киназы, регулирующие процессы пролиферации и апоптоза с последующим формированием сосудистой дисфункции [29, 30]. Однако наиболее выраженные изменения сердечно-сосудистой системы обусловлены действием ангиотензина II. В настоящее время показано, что у человека, помимо ангиотензинпревращающий фермент-зависимого пути (АПФ-зависимого) преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, существуют альтернативные пути — с участием химаз, катепсина G, тонина и других сериновых протеаз. Более того, в разных органах и тканях преобладает либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования ангиотензина II. Считается, что АПФ ответственен за образование ангиотензина II в просвете сосудов, а химаза необходима для генерирования пептида в миокардиальном интерстиции, адвентиции и меди сосуды, а также модулирует эффекторные функции симпатической нервной системы и вызывает сокращение гладкой мускулатуры [31–33]. Полагают, что именно активация альтернативных путей образования ангиотензина II играет большую роль в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования. Действительно, данные литературы последних лет также указывают на непосредственную связь химаз с кардиоваскулярной перестройкой посредством индукции активности матриксных металлопротеиназ [34]. Более того, дегрануляция кардиальных тучных клеток при АГ сопровождается высвобождением химазы [34–36], которая, по-видимому, также ассоциирована с гиперпродукцией ангиотензина II и последующими соответствующими изменениями в кардиоваскулярном гомеостазе. Наиболее выражен-

ные провоспалительные эффекты ангиотензина II опосредованы влиянием на его рецептор первого типа (AT-1). Воздействие на данный рецептор приводит к стимуляции провоспалительных сигнальных путей, в том числе NF-kB, запускающего каскад иммунопатологических реакций [21]. Синтез макрофагами моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) способствует привлечению иммунокомпетентных клеток в стенку сосуда, что приводит к высвобождению еще большего количества цитокинов и гиперстимуляции NF-kB [37–39].

Признаками активизации иммунной системы у больных АГ является увеличение уровня «гепатокина» в крови — С-реактивного протеина. Это, с одной стороны, ассоциировано с ингибированием дифференцировки клеток предшественников эндотелиоцитов, и нарушением их функции [18, 39] — с другой стороны, с активацией рецептора AT-1 [19]. В свою очередь, избыточное образование ангиотензина II приводит к усилению действия никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н (НАДФ-Н) оксидазной активности и гиперпродукции активных форм кислорода, способствуя стимуляции редокс-чувствительных генов, что усугубляет иммунопатологический процесс в сосудистой стенке [40, 41]. Более того, ангиотензин II обладает также и профибротическими свойствами. Содержание белков внеклеточного матрикса регулируется данным пептидом и макрофагами, влияющими на их синтез в фибробластах, а также активностью металлопротеиназ [42]. Кроме того, данные литературы указывают на ассоциацию AT-2 с экспрессией интегринов — рецепторов межклеточной адгезии, взаимодействующих с внеклеточным матриксом, участвующих в процессах его ремоделирования [17]. Некоторые интегрины находятся на поверхности клетки в неактивном состоянии, способны быстро активизироваться под действием цитокинов и запускать соответствующую передачу сигнала [43]. AT-2 стимулирует секрецию альдостерона, а в больших концентрациях — увеличивает секрецию антидиуретического гормона и вызывает активацию СНС [16]. Все эти эффекты способствуют развитию и стабилизации гипертензии.

Посредством стимуляции минералокортикоидных рецепторов активизировать клетки иммунной системы может также альдостерон. С одной стороны, данный гормон реализует свои провоспалительные, прооксидантные и профибротические свойства, потенцируя макрофаги и дендритные клетки к синтезу провоспалительных цитокинов, индуцирующих NF-kB и фибротические процессы [44, 45]. С другой стороны, через стимуляцию экс-

Рисунок 1. Нейроиммуноэндокринологические механизмы формирования артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

прессии рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 альдостерон оказывает митогенный эффект на мезангиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов [44, 46]. Таким образом, активация воспалительных сигнальных путей гормонами РААС поддерживает воспаление в сосудистой стенке и способствует ее структурной перестройке.

На сегодняшний день описана доминирующая роль провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и активных форм кислорода в процессах дегрануляции кардиальных тучных клеток, ассоциированных с ремоделированием миокарда при АГ. ФНО α и ферменты химаза и триптаза, высвобождаемые при активизации данных клеточных структур, индуцируют активность матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации внеклеточного матрикса. Также выявлено участие триптазы в конверсии кардиальных фибробластов в миофибробласты, запускающие процессы миокардиальной перестройки [34]. Ремоделирование миокарда и сосудов с формированием ангио- и кардиосклероза вследствие активации фибробластов и тучных клеток также можно рассматривать как один из основных механизмов стабилизации течения АГ.

Кроме того, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и вазоактивных веществ является одним из основных патогенетических факторов поражения почек при АГ. Эффекты ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 на почки включают индукцию апоптоза почечных клеток различных типов, нарушение внутриклубочковой гемодинамики, а также увеличение синтеза реактивных форм кислорода и прокоагулянтов мезангиальными и эндотелиальными клетками [47]. Развитие нефросклероза приводит

к дальнейшей активации РААС, в результате чего порочный круг замыкается [48].

Таким образом, активизация NF-kB, запускаемая иммунокомпетентными клетками в сосудистой стенке, усиливает продукцию цитокинов, хемокинов, адгезинов, металлопротеиназ, индуцибельной нитрооксидсинтетазы. Гиперактивация данного фактора транскрипции ведет к неуправляемой активации процесса воспаления. Данный факт подтверждается тем, что прогрессирование воспалительного процесса при АГ сопровождается развитием атеросклероза и формированием кардиоваскулярных осложнений. Однако NF-kB также регулирует экспрессию генов, отвечающих за репликацию митохондриальной рибонуклеиновой кислоты — мРНК — противовоспалительного фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа [49, 50]. Процесс происходит в клетках иммунной системы, адипоцитах, эндотелиоцитах и запускает конверсию неактивного глюкокортикоида кортизона в активный кортизол с последующим формированием «интрацеллюлярного» гиперкортицизма [50–53]. Глюкокортикостероиды, с одной стороны, подавляют воспаление, ингибируя NF-kB и снижая продукцию провоспалительных цитокинов, с другой — стимулируют минералокортикоидные рецепторы, утяжеляют течение АГ [50].

На рисунке 1 представлены суммарные данные о нейроиммуноэндокринологических механизмах формирования АГ.

Таким образом, понять механизм развития и стабилизации АГ можно только с позиций интегративной биомедицинской науки, объединяющей в себе представления о единстве функционирования

трех регуляторных систем: нервной, иммунной и эндокринной. Данные знания неминуемо приведут к изменениям в понимании методов лечения АГ и предотвращению формирования ее осложнений.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору Чуриной Светлане Константиновне.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Иванов Н.В. Функциональное состояние системы гипофиз-гонады у мужчин с артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Изд-во ГОУ ДПО МАНПО, 2006. — 56 с. / Ivanov N.V. Functional state of the pituitary-gonadal system in men with hypertension. — St Petersburg: Publishing House of the Academy of Postgraduate Studies, 2006. — 56 p. [Russian].
2. Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Темная Н.В., Смирнов В.В. Влияние ожирения на ремоделирование миокарда у женщин в перименопаузе // Вестн. СПб. Ун-та. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 13–22. / Shishkin A.N., Khudiakova N.V., Temnaya N.V., Smirnov V.V. Effect of obesity on myocardial remodeling in perimenopausal women // Bulletin of St Petersburg State University [Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta]. — 2013. — Vol. 11, № 4. — P. 13–22 [Russian].
3. Иванов Н.В., Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом // Балтийский журнал современной эндокринологии — 2011. — № 2. — С. 98–105. / Ivanov N.V., Silnitsky P.A., Vorohobina N.V. Reproductive dysfunction in men with metabolic syndrome // Baltic Journal of Contemporary Endocrinology [Baltiiskii Zhurnal Sovremennoi Endokrinologii]. — 2011. — № 2. — P. 98–105 [Russian].
4. Иванов Н.В., Чурина С.К. Антигипертензивная терапия и репродуктивная функция мужчин // Балтийский журнал современной эндокринологии. — 2011. № 2. — С. 106–111. / Ivanov N.V., Churina S.K. Antihypertensive therapy and male reproductive function // Baltic Journal of Contemporary Endocrinology [Baltiiskii Zhurnal Sovremennoi Endokrinologii]. — 2011. — № 2. — P. 106–111. [Russian].
5. Иванов Н.В., Ворохобина Н.В., Выходцев С.В., Акимов А.Н. Влияние гипотензивной терапии на половую функцию мужчин с артериальной гипертензией // Профилактическая и клиническая медицина. — 2005. — № 1. — С. 123–126. / Ivanov N.V., Vorohobina N.V., Vykhodtsev S.V., Akimov A.N. Effect of antihypertensive therapy on sexual function in men with hypertension // Preventive and Clinical Medicine [Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina]. — 2005. — № 1. — P. 123–126 [Russian].
6. Худякова Н.В. Сравнительная оценка влияния компонентов метаболического синдрома на сердечно-сосудистую систему у женщин в перименопаузе: дис. канд. мед. наук. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2014. — [Электронный ресурс]. — URL: <http://spbu.ru/science/dissers/soiskatelyu-uchjonoj-stepeni/dis-list/details/14/107> / Khudiakova N.V. Comparative evaluation of the impact of metabolic syndrome components on the cardiovascular system in perimenopausal women. — St Petersburg University Publishing House, 2014. — [Electronic resource]. — URL: <http://spbu.ru/science/dissers/soiskatelyu-uchjonoj-stepeni/dis-list/details/14/107> [Russian].
7. Sun B., Shao Y., Li J. et al. Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular death in an elderly male population during a 15-year follow-up // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2014. — Vol. 94, № 12. — P. 913–918.
8. Adimi Z., Liew D., Gorelik A. et al. Predictors of health care use among patients with or at high risk of atherothrombotic disease: Two-year follow-up data // Int. J. Cardiol. — 2014. — Vol. 175, № 1. — P. 72–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.230.
9. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2014. — Feb 4. [Epub ahead of print].
10. Mancina G., Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension // Circ. Res. — 2014. — Vol. 114, № 11. — P. 1804–1814.
11. Pradhan N., Rossi N. Interactions between the sympathetic nervous system and angiotensin system in renovascular hypertension // Curr. Hypertens. Rev. — 2013. — Vol. 9, № 2. — P. 121–129.
12. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H. Inflammation, immunity and hypertension // Hypertension. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 132–140.
13. Harrison D.G., Vinh A., Lob H., Madhur M.S. Role of the adaptive immune system in hypertension // Curr. Opin. Pharmacol. — 2010. — Vol. 10, № 2. — P. 203–207.
14. Januszewicz W., Kabat M., Prejbisz A., Januszewicz A. Pathogenesis of essential hypertension — a half of the century perspective // Pol. Merk. Lekarski. — 2014. — Vol. 36, № 211. — P. 7–10.
15. Galkina E., Ley R. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 165–197.
16. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксиды азота в неврологии: Монография. Суми: Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка. — 2009. — 242 с. / Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N., Lychko V.S. et al. The role of nitric oxide in neurology. Monograph. — Sumi: Publishing company of SumDPU im. A.S. Makarenka, 2009. — 242 p. [Ukrainian].
17. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling // Intern. J. Inflam. — 2014. Vol. 2014. — Article ID 689360. — 13 p. — [Electronic resource]. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/689360>.
18. Han Y., Runge M. S., Brasier A. R., Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kB transcription factors // Circ. Res. — 1999. — Vol. 84, № 6. — P. 695–703.
19. Landry D. B., Couper L. L., Bryant S. R., Lindner V. Activation of the NF-κB and IκB system in smooth muscle cells after rat arterial injury: induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 // Am. J. Pathol. — 1997. — Vol. 151, № 4. — P. 1085–1095.
20. Leung T.M., Tipoe G.L., Liong E.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis // Int. J. Exp. Pathol. — 2008. — Vol. 89, № 4. — P. 241–250.
21. Chakrabarti S., Lekontseva O., Davidge S.T. Estrogen is a modulator of vascular inflammation // IUBMB Life. — 2008. — Vol. 60, № 6. — P. 376–382.
22. Becher U.M., Endtmann C., Tiyerili V. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin- aldosterone system // Curr. Hypertens. Rep. — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 86–92.
23. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W., McManus B.M. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2001. — Vol. 33, № 9. — P. 1673–1690.

24. Fernandez-Parton C., Zouki C., Whittall R. et al. Matrix metalloproteinases regulate neutrophilendothelial cell adhesion through generation of endothelin-1 // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15, № 12. — P. 2230–2240.
25. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter M.S. Fibrocytes: bringing new insights of inflammation and fibrosis // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. — Vol. 42, № 4. — P. 535–542.
26. Reilkoff R.A. Fibrocytes: emerging effector cells in chronic inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11, № 6. — P. 427–435.
27. Pedram A., Razandi M., Omahony F. et al. Estrogen receptor- β prevents cardiac fibrosis // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 24, № 11. — P. 2152–2165.
28. Nguyen G., Delarue F., Burcklé C. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109, № 11. — P. 1417–1427.
29. Chen X.-L., Tummala P.E., Olbryh M. et al. Angiotensin 2 induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cell // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 83, № 9. — P. 952–959.
30. Huang Y., Noble N.A., Zhang J. et al. Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells // *Kidney Intern.* — 2007. — Vol. 72, № 1. — P. 45–52.
31. Dzau V.J. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses // *J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 7, № 12. — P. 933–936.
32. Wintroub B.U., Schechter N.B., Lazarus G.S., Kaempfer C.E., Schwartz L.B. Angiotensin I conversion by human and rat chymotryptic proteinases // *J. Invest. Dermatol.* — 1984. — Vol. 83, № 5. — P. 336–339.
33. Balcells E., Meng Q.C., Johnson W.H. Jr., Oparil S., Dell'Italia L.J. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, № 4, Pt. 2. — P. H1769–H1774.
34. Levick S.P., Melendez G.C., Plante E. et al. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodeling // *Cardiovasc. Res.* — 2011. — Vol. 89, № 1. — P. 12–9.
35. Kennedy S., Wu J., Wadsworth R.M. et al. Mast cells and vascular diseases // *Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 138, № 1. — P. 53–65.
36. Theoharides T.C., Alysandratos K.-D., Angelidou A. et al. Mast cells and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1822, № 1. — P. 21–33.
37. Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20, № 3. — P. 645–651.
38. Kranzhofer R., Schmidt J., Pfeiffer C.A. et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 7. — P. 1623–1629.
39. Hahn A.W., Jonas U., Bühler F.R., Resink T. J. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II // *FEBS Letters.* — 1994. — Vol. 347, № 2–3. — P. 178–180.
40. Franco M., Martinez F., Quiroz Y., et al. Renal angiotensin II concentration and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — Vol. 293, № 1. — P. 251–256.
41. Wassmann S., G. Nickenig Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 1. — P. S15–S21.
42. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // *Кардиология.* — 2000. — № 9. — С. 78–90. / Kapelko V.I. Myocardial extracellular matrix and its changes in heart disease // *Cardiology [Kardiologiya].* 2000. — Vol. 9. — P. 78–90. [Russian].
43. Cognasse F., Hamzeh-Cognasse H., Chabert A. et al. Streptococcus sanguinis-induced cytokine and matrix metalloproteinase-1 release from platelets // *BMC Immunol.* — 2014. — Vol. 15, № 1. — 15 p.
44. Sherajee S.J., Fujita Y., Rafiq K. et al. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 257–263.
45. Martinez F.A. Aldosterone inhibition and cardiovascular protection: more important than it once appeared // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2010. — Vol. 24, № 4. — P. 345–350.
46. Волеводз Н.Н., Тощеви́кова А. К. СТГ и ИФР-1 при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // *Сахарный диабет.* — 2001. — № 1. — С. 45–50. / Volevodz N.N., Toshchevikova A.K. GH and IGF-1 in diabetes mellitus: role in the pathogenesis of microvascular complications // *Diabetes Mellitus [Sakharnii Diabet].* — 2001. — Vol. 1. — P. 45–50 [Russian].
47. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Лаптева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // *Нефрология.* — 2011. — Т. 15, № 4. — С. 21–26. / Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Lapteva O.A. Role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy // *Nephrology [Nefrologiya].* — 2011. — Vol. 15, № 4. — P. 21–26 [Russian].
48. Sakai N., Wada T., Matsushima K. et al. The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 4. — P. 780–790.
49. Doig C.L., Bashir J., Zielinska A.E. et al. TNF α -mediated Hsd11b1 binding of NF- κ B p65 is associated with suppression of 11 β -HSD1 in muscle // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 220, № 3. — P. 389–396.
50. Chapman K.E., Coutinho A.E., Zhang Z. Changing glucocorticoid action: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 137. — P. 82–92.
51. Alfonso B., Araki T., Zumoff B. Is there visceral adipose tissue (VAT) intracellular hypercortisolism in human obesity? // *Horm. Metab. Res.* — 2013. — Vol. 45, № 5. — P. 329–331.
52. Pereira C.D., Azevedo I., Monteiro R., Martins M.J. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14, № 10. — P. 869–881.
53. Coutinho A.E., Brown J.K., Yang F. et al. Mast cells express 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a role in restraining mast cell degranulation // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 1. — e54640 p.

Оценка показателей инвалидности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией после проведения стентирования коронарных артерий

В.В. Сергеева, А.К. Нургазизова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Сергеева В.В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда и соцзащиты России; Нургазизова А.К. — аспирант кафедры терапии, медико-социальной экспертизы и реабилитации № 2 ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда и соцзащиты России.

Контактная информация: ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда и соцзащиты России, Б. Сампсониевский пр, д. 11/12, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: miledinyr@yandex.ru (Нургазизова Альбина Камильевна).

Резюме

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания особенно сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), являются одной из важнейших медико-социальных проблем в современном мире. **Цель исследования** — изучение влияния АГ на показатели первичной инвалидности у больных ИБС после стентирования коронарных артерий. **Материалы и методы.** Исследование было проведено в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга. Основную группу составили 65 больных ИБС после проведения стентирования коронарных артерий, у которых была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии. Группу сравнения составили 49 больных ИБС, у которых на момент исследования ГБ не была диагностирована. **Результаты.** У больных основной группы отмечены более высокая встречаемость гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (92,3 и 69,4 %, $p < 0,01$), более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ (фракция выброса — $56,3 \pm 1,1$ и $48,1 \pm 1,0$ %, $p < 0,001$), более низкие показатели толерантности к физической нагрузке, более тяжелое течение хронической сердечной недостаточности, чем в группе сравнения. Оценка клинических исходов стентирования коронарных артерий показала более частое возобновление симптомов ИБС у больных основной группы, чем в группе сравнения (27,7 и 12,2 % соответственно). При анализе показателей первичной инвалидности отмечено, что больные группы сравнения значительно реже признавались нетрудоспособными (или с ограниченной трудоспособностью), чем пациенты основной группы. **Выводы.** У пациентов с сочетанием ИБС и ГБ III стадии с высокими показателями артериального давления результаты стентирования коронарных артерий хуже, а частота нетрудоспособности выше, по сравнению с лицами группы сравнения. Больным с сочетанием ИБС и ГБ III стадии также требуется проведение более широкого спектра реабилитационных мер.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стентирование коронарных артерий.

The disability in hypertensive patients with coronary heart disease after coronary intervention with angioplasty and stenting

V.V. Sergeeva, A.K. Nurgazizova

St Petersburg Institute of Advanced Medical Expert Training, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Institute of Advanced Medical Expert Training, 11/12 B. Sampsonievskiy av., St Petersburg, Russia, 194044. E-mail: miledinyr@yandex.ru. Tel. 89312473298 (Albina K. Nurgazizova, MD, Postgraduate Student of the Department of Therapy, Medical Social Expertise and Rehabilitation at the St Petersburg Institute of Advanced Medical Expert Training).

Abstract

Background. Cardiovascular diseases, in particular coronary heart disease (CHD) associated with hypertension, are an important medical and social problem. **Objective.** To study the effects of hypertension on primary disability in patients with CHD after percutaneous coronary intervention — coronary angioplasty and stenting. **Design and methods.** The study was conducted in the office of medical-social examination (St Petersburg). The main group consisted of 65 hypertensive (III grade) patients with CHD after coronary stenting. The comparison group included 49 patients with CHD without known hypertension. **Results.** There was a higher occurrence of left ventricular hypertrophy (LVH) (92,3 and 69,4 %, $p < 0,01$), more severe impairment of LV systolic function (ejection fraction — $56,3 \pm 1,1$ and $48,1 \pm 1,0$ %, $p < 0,001$), lower tolerance to physical load, more severe chronic heart failure in hypertensive patients with CHD compared to non-hypertensive subjects. Evaluation of clinical outcomes of coronary stenting showed higher re-occurrence rate of CHD symptoms in hypertensive patients than in the comparison group (27,7 and 12,2 % respectively, $p < 0,05$). The rate of disability was higher in hypertensive patients with CHD compared to subjects with normal blood pressure. **Conclusion.** Hypertensive patients with CHD and high blood pressure have poorer outcomes of percutaneous coronary intervention procedures, higher rate of disability and require more rehabilitation procedures.

Key words: hypertension, coronary heart disease, coronary artery stenting.

Статья поступила в редакцию 02.06.14 и принята к печати 03.08.14.

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одной из важнейших медико-социальных проблем. Во многих странах мира распространенность АГ остается по-прежнему высокой [1–3]. Происходящие на фоне АГ структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла, являясь важным компонентом ее патогенеза, способствуют формированию и прогрессированию органной патологии при данном заболевании, а также, возможно, вносят свой вклад в развитие ассоциированных клинических состояний, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5]. Нарушения на уровне различных звеньев системы кровообращения, вероятно, взаимосвязаны и способны компенсировать или, наоборот, усугублять друг друга, что приобретает особую значимость на развернутых стадиях гипертонической болезни (ГБ) [5, 6].

В то же время недостаточно изучены вопросы ограничения жизнедеятельности (ОЖД), стойкой утраты трудоспособности и причины инвалидизации больных этой категории.

Цель работы — изучение влияния АГ на показатели первичной инвалидности у больных ИБС после стентирования коронарных артерий (КА).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ) Санкт-Петербурга с сентября 2012 года по май 2014 года.

Основную группу составили 65 больных ИБС после проведения стентирования КА, у которых была диагностирована ГБ III стадии с последующим достижением 1-й степени АГ. Критериями исключения для основной группы было наличие симптоматической АГ. Средний возраст пациентов данной группы составил $58,6 \pm 1,2$ года. Группу сравнения составили 49 больных ИБС после проведения стентирования КА, у которых отсутствовала ГБ. Средний возраст пациентов данной группы составил $57,2 \pm 1,2$ года. Все больные проходили первичное (через 3–6 месяцев после стентирования КА) освидетельствование в бюро МСЭ. Повторное освидетельствование проходили 63 больных основной группы и 41 больной группы сравнения: инвалиды первой группы через 2 года, инвалиды второй и третьей групп через 1 год после первичного освидетельствования (освидетельствование не проходили пациенты, не признанные инвалидами при первичном освидетельствовании в бюро МСЭ). Показаниями к стентированию КА у больных основной группы и группы сравнения были: инфаркт миокарда (ИМ) в первые 48 часов (78,5 и 73,5 % случаев соответственно, $p > 0,05$); нестабильная стенокардия (13,8 и 10,2 % случаев соответственно, $p > 0,05$); стенокардия напряжения высоких функциональных классов (ФК) (7,7 и 16,3 % случаев соответственно, $p > 0,05$). Полная реваскуляризация среди больных основной группы была проведена в 75,4 % случаев, среди больных группы контроля — в 83,7 % случаев ($p > 0,05$). На момент освидетельствования в бюро МСЭ больным

основной группы и группы сравнения проводилась следующая медикаментозная терапия: β -блокаторы были назначены в 86,2 и 83,7 % случаев ($p > 0,05$); статины — в 86,2 и 85,7 % случаев соответственно ($p > 0,05$); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — в 63,1 и 6,1 % случаев ($p < 0,001$); сартаны — в 18,5 и 2 % случаев ($p < 0,01$); диуретики — в 16,9 и 10,2 % случаев ($p > 0,05$); блокаторы кальциевых каналов — в 21,5 и 12,2 % случаев ($p > 0,05$); нитраты — в 15,3 и 4,1 % случаев ($p < 0,05$); антиагрегантная терапия — в 95,4 и 95,9 % случаев ($p > 0,05$).

Методы исследования включали оценку общепринятых клиническо-инструментальных и лабораторных параметров согласно минимуму обследования больных ИБС и ГБ для направления в бюро МСЭ [7]. Для изучения структурно-функционального состояния миокарда использовали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с целью определения сердечного ритма, показателей проводимости сердца, наличия ишемических изменений, рубцовых изменений, гипертрофии камер сердца, систолической и диастолической перегрузки, нарушений реполяризации.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате «SonoAce 8000» (Medison, Корея) по стандартной методике с оценкой фракции выброса (ФВ) по Симпсону, конечного систолического, конечного диастолического размеров полостей сердца с определением зон а- и гипокинезии и толщины стенок миокарда. Снижение ФВ до 45–50% расценивалось как незначительное, 35–45 % — умеренное, 25–35 % — выраженное, менее 25 % — резко выраженное.

Всем пациентам проводилась велоэргометрия (ВЭМ) на диагностической системе «CardioSoft», версия 6.0, GE Medical Systems (Германия). Методика ВЭМ — ступенчатая, непрерывно возрастающая. Фрагменты ЭКГ и контроль артериального давления (АД) для отчета регистрировались в претесте на 2-й минуте каждой ступени, на 1-й, 3-й, 5-й минутах восстановительного периода. Измерение АД проводили в претесте (в положении лежа), на 2-й минуте каждой ступени, на 1-й, 3-й и 5-й минутах восстановительного периода. Оценивались мощность выполняемой физической нагрузки (Вт), объем выполненной нагрузки ($\text{кг} \times \text{м}$). Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на мониторе «Topoport IV» (Hellege, Германия). Анализируются средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 года по результатам клинического измерения АД и данным СМАД [8, 9].

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере IBM PC/AT методами параметрического анализа с использованием пакета программ Excel и Statistica версия 6.0. Вычислялись средняя арифметическая величина, ошибка средней арифметической, коэффициент значимости различий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследование включено 114 больных ИБС в возрасте от 38 до 85 лет. Группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин. Так, в основной группе было 73,8 % мужчин и 26,2 % женщин, в то время как в группе сравнения — 79,6 % ($p > 0,05$) и 20,4 % ($p > 0,05$) соответственно. Длительность ИБС у пациентов основной группы составила $7,1 \pm 0,5$ года, что существенно больше, чем в группе сравнения — $5,6 \pm 0,5$ года ($p < 0,05$). При проведении СМАД у больных основной группы значения САД/ДАД в среднем составляли $155,6 \pm 4,1$ / $86,5 \pm 2,8$ мм рт. ст., в то время как у больных группы сравнения — $131,4 \pm 3,9$ / $72,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

До обращения в бюро МСЭ большая часть больных основной группы и группы сравнения была занята в профессиях умственного труда (58,5 и 75,5 % соответственно, $p > 0,05$); профессии физического труда встречались в 41,5 % случаев основной группы и в 24,5 % случаев группы сравнения ($p > 0,05$). Пациенты основной группы реже ($p < 0,05$) возвращались к труду, чем лица в группе сравнения. Так, в основной группе 26,1 % больных вернулись к прежней трудовой деятельности, из них 88,2 % случаев составили профессии умственного труда, а 11,8 % случаев — профессии физического труда. В группе сравнения к трудовой деятельности вернулись 46,9 % больных, среди которых 78,3 % обследованных имели профессии умственного труда, а 21,7 % больных — профессии физического труда. Вероятно, более редкий возврат к трудовой деятельности больных основной группы, чем в группе сравнения, может свидетельствовать о низкой трудонаправленности больных, недостаточном содействии в трудоустройстве, что указывает на необходимость расширения мер профессиональной реабилитации у данных пациентов.

По данным ЭКГ у больных основной группы значительно чаще встречалась гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), чем у больных группы сравнения (92,3 и 69,4 %, $p < 0,01$), что может быть обусловлено ремоделированием сердца в ответ на избыточную нагрузку вследствие высокого системного давления.

При сравнении средних показателей ФВ ЛЖ отмечено, что при первичном освидетельствовании в бюро МСЭ у больных основной группы и группы сравнения показатели ФВ ЛЖ были сопоставимы ($45,9 \pm 1,5$ и $49,5 \pm 1,0$ % соответственно, $p > 0,05$). Нами было отмечено, что в основной группе у 63,1 % больных наблюдалось нарушение систолической функции ЛЖ, в группе сравнения — в 24,5% случаев ($p < 0,001$). При повторном освидетельствовании средние показатели ФВ у больных основной группы были значительно ниже, чем в группе сравнения ($48,1 \pm 1,0$ и $56,3 \pm 1,1$ % соответственно, $p < 0,001$).

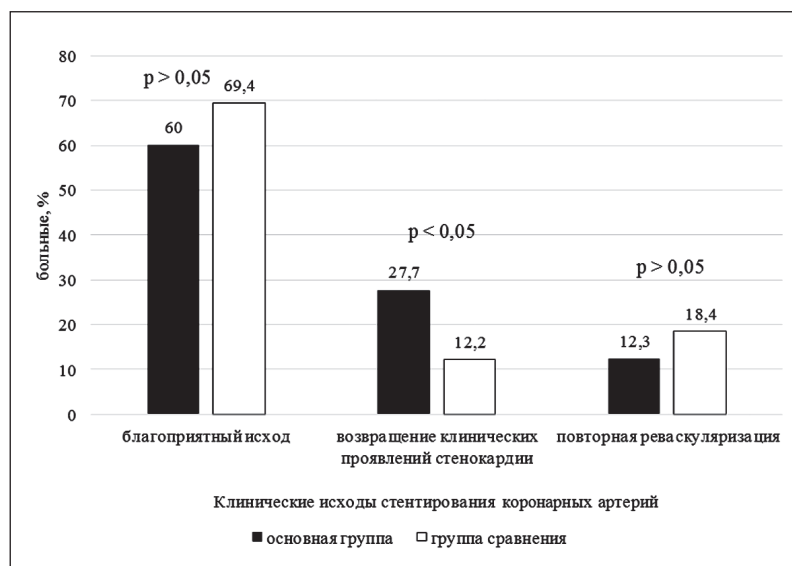
Представленные нарушения систолической функции и ее изменения на фоне проводимого лечения у исследуемых больных указывают на более быстрое улучшение показателей ФВ ЛЖ у больных ИБС после проведения стентирования коронарных артерий при отсутствии АГ, чем у больных ИБС в сочетании с АГ, что, вероятно, может быть связано с особенностями ремоделирования сердца при АГ.

Нами была оценена клинически значимая патология у больных основной группы и группы сравнения. Было отмечено, что выраженность клинической симптоматики ИБС (стенокардии напряжения) через 3–6 месяцев после стентирования коронарных артерий была сопоставима у больных основной группы и группы сравнения. Стенокардия II ФК была отмечена в 67,3 % основной группы и в 52,3 % случаев контрольной группы ($p > 0,05$); стенокардия III ФК — в 14,3 % больных основной группы и в 21,5 % в контрольной группе ($p > 0,05$). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II ФК чаще встречалась среди больных группы срав-

нения (49,2 и 73,5 % случаев, $p < 0,01$), в то время как ХСН III ФК значительно чаще регистрировалась у больных основной группы (44,6 и 20,4 % случаев, $p < 0,001$). При этом обращает на себя внимание, что в основной группе среди больных, у которых верифицирована ХСН III ФК, в 86,2 % случаев отмечена АГ 3-й достигнутой степени, а в 13,8 % случаев — АГ 2-й достигнутой степени. Данное обстоятельство может свидетельствовать о более низких компенсаторных возможностях у больных с сочетанием ИБС и ГБ III ст. с высокими показателями АД. Наличие ИМ в анамнезе среди больных основной группы и группы сравнения отмечено в 87,7 и 85,7 % случаев соответственно ($p > 0,05$), что, вероятно, связано с тактикой отбора больных для эндоваскулярного лечения. Сахарный диабет был отмечен в 10,2 % случаев в основной группе и в 21,5 % случаев в контрольной группе ($p > 0,05$).

Исследование толерантности к физической нагрузке (ФН) на фоне проводимой медикаментозной терапии с помощью ВЭМ и суточного мониторингирования ЭКГ показало, что на момент первичного освидетельствования в бюро МСЭ средняя мощность выполненной ФН, оцененная с помощью ВЭМ, у больных основной группы и группы сравнения была сопоставима и составила $59,7 \pm 5,1$ и $68,7 \pm 4,3$ Вт соответственно ($p > 0,05$). При сравнении данного показателя через 10–12 месяцев при повторном освидетельствовании выявлено, что средняя мощность выполненной ФН среди больных основной группы была ниже, чем в группе сравнения ($63,9 \pm 4,0$ и $80,3 \pm 5,0$ Вт соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция

Рисунок 1. Сравнение клинических исходов стентирования коронарных артерий среди больных основной группы и группы сравнения



наблюдалась при сравнении среднего объема выполненной нагрузки при суточном мониторинге ЭКГ. Так, при первичном освидетельствовании в бюро МСЭ данный показатель был сопоставим в основной группе и группе сравнения ($609,2 \pm 45,7$ и $706,1 \pm 49,1$ кг×м соответственно, $p > 0,05$), в то время как через 10–12 месяцев средний объем выполненной нагрузки был существенно ниже среди больных основной группы, чем в группе сравнения ($615,1 \pm 39,1$ и $743,4 \pm 45,6$ кг×м соответственно, $p < 0,05$). Представленные различия свидетельствуют о меньших компенсаторных возможностях у больных основной группы и, как следствие, более низком реабилитационном потенциале и худшем реабилитационном прогнозе.

Оценка основных клинических исходов стентирования КА у больных основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 1.

Как показано на представленном рисунке, частота благоприятного исхода среди больных основной группы и группы сравнения была сопоставима. Нами была отмечена более высокая частота возвращения клинических проявлений, характерных для стенокардии напряжения II и III ФК, среди больных основной группы, чем в группе сравнения. При детальном рассмотрении больных основной группы, у которых наблюдалось возобновление стенокардии напряжения, оказалось, что 55,6 % составляли мужчины причем в 38,8 % случаев возобновление симптомов ИБС отмечалось у людей с трехсосудистым поражением, в 22,2 % — у лиц с двухсосудистым поражением, в 22,3 % случаев — у пациентов с по-

ражением передней межжелудочковой артерии, в 16,7 % случаев — у больных с поражением главного ствола левой коронарной артерии; из них у 83,3 % больных была установлена АГ 3-й достигнутой степени, а у 16,7 % больных — АГ 2-й достигнутой степени. Частота повторной реваскуляризации (вследствие возобновления симптомов ИБС в течение года после стентирования КА) была сопоставима в основной группе и группе сравнения.

При первичном освидетельствовании в бюро МСЭ у исследуемых были выявлены ОЖД различной степени выраженности (табл. 1).

При первичном освидетельствовании в бюро МСЭ 10,8 % больным основной группы была установлена инвалидность первой группы, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 8,2 % случаев ($p > 0,05$). Инвалидность второй группы среди больных основной группы и группы сравнения была установлена в 26,2 и 24,5 % случаев соответственно ($p > 0,05$). Инвалидность третьей группы среди больных основной группы была установлена в 60 % случаев, а среди больных группы сравнения — в 51 % случаев. Нами было отмечено, что среди больных основной группы реже встречались нарушения функции системы кровообращения, не приводящие к ограничениям жизнедеятельности, чем в группе сравнения (3 и 16,3 % случаев соответственно, $p < 0,05$).

При повторном освидетельствовании в бюро МСЭ инвалидность первой группы была установлена в 11,1 % случаев основной группы и в 7,3 % случаев группы сравнения ($p > 0,05$); инвалидность

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ КОНТРОЛЯ

Категории ОЖД	Основная группа, n = 65	Группа контроля, n = 49	Значимость, различий p
Ограничение способности к трудовой деятельности 3-й степени, %	10,8	8,2	$> 0,05$
Ограничение способности к трудовой деятельности 2-й степени, %	23,8	26,8	$> 0,05$
Ограничение способности к трудовой деятельности 1-й степени, %	65,4	65	$> 0,05$
Ограничение способности к самообслуживанию 2-й степени, %	15,4	10,2	$> 0,05$
Ограничение способности к самообслуживанию 1-й степени, %	18,5	14,3	$> 0,05$
Ограничение способности к передвижению 2-й степени, %	16,9	8,2	$> 0,05$
Ограничение способности к передвижению 2-й степени, %	21,5	10,2	$> 0,05$

второй группы — в 31,7 и 24,4 % случаев ($p > 0,05$) соответственно; инвалидность третьей группы — в 55,6 и 56,2 % случаев ($p > 0,05$) соответственно. В основной группе в 1,6 % случаев инвалидность не установлена, в группе сравнения — в 12,1 % случаев ($p < 0,05$). Представленная динамика инвалидности указывает на лучший реабилитационный потенциал и реабилитационный прогноз среди больных группы сравнения, чем среди основной группы, что нашло отражение в большем числе больных, у которых ограничение трудоспособности признано не было, как при первичном, так и при повторном освидетельствовании в бюро МСЭ.

Выводы

Таким образом, у больных ИБС и ГБ после стентирования КА показатели инвалидности, а также реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза хуже, чем у лиц с ИБС без ГБ после стентирования КА. Среди больных ИБС после стентирования КА доля лиц с непризнанным ограничением трудоспособности больше, чем среди пациентов ИБС в сочетании с ГБ после стентирования КА. Полученные результаты могут косвенно указывать на потребность больных с сочетанием ИБС и ГБ в большем объеме реабилитационных мероприятий, включая медицинский аспект реабилитации (расширение спектра медикаментозного лечения, лечебная физкультура, оптимизация физической активности и санаторно-курортного этапа реабилитации), профессиональной реабилитации (трудоустройство и разработка перечня трудовых рекомендаций для данной категории больных), так и в психосоциальной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kearney P., Whetlon M., Reynolds K., Whetlon P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 1. — P. 11–19.
2. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Comparative risk assessment collaborative group: selected major risk factors and global and regional burden of disease // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9343. — P. 1347–1360.
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды // *Артериальная гипертензия.* — 2013. — Т. 19, №2. — С. 102–108. / Balanova J.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Arterial hypertension among men and women of Moscow in different time periods // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2013. — Т. 19, № 2. — P. 102–108 [Russian].
4. Гогин Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии // *Терапевтический архив.* — 2006. — № 4. — С. 5–9. / Gogin E. E. Microcirculation

in ischemic heart disease and arterial hypertension// *Therapeutic archive [Terapevticheskii arkhiv]*. — 2006. — № 4. — P. 5–9 [Russian].

5. Назарова О.А., Назарова А.В. Сравнительная характеристика микроциркуляторных расстройств при артериальной гипертензии и ее сочетании с ишемической болезнью сердца // *Вестник Ивановской медицинской академии.* — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 41–44. / Nazarova O.A., Nazarova A.V. Comparative characteristics of microcirculatory disorders in patients with arterial hypertension and its combination with ischemic heart disease// *Bulletin of the Ivanovo medical Academy [Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoi Akademii]*. — 2012. — Т. 17, № 3. — P. 41–44 [Russian].

6. Schmid-Schonbein G. W. What relevance of micro-circulation in cardiovascular disease? // *Microcirculation and cardiovascular disease.* — London, 2000. — P. 3–13.

7. Коробов М.В., Помников В.Г. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / Под. ред. М.В. Коробова, В.Г. Помникова. — Изд. 3-е, перераб. и дополн. — СПб.: Гиппократ, 2010. — 1032 с. / Korobov M.V., Pomnikov V.G. Handbook on medical social expertise and rehabilitation the publication. — 3rd ed., reviewed and added. — St Petersburg: Hippocrates, 2010. — 1032 p. [Russian].

8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 28. — P. 2159–2219.

9. Топчий Н.В. Возможные решения проблемы полиморбидности при артериальной гипертензии путем применения ингибиторов АПФ // *Рус. мед. журн.: кардиология.* — 2010. — Т. 18, № 22. — С. 1372–1378. / Topchij N.V. Possible solutions to the problem of polymorbidity in hypertension through the use of ACE inhibitors // *Russian Medical Journal: Cardiology [Russkii Meditsinskii Zhurnal: Kardiologiya]*. — 2010. — Vol. 18, № 22. — P. 1372–1378 [Russian].

Острый коронарный синдром у пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности использования современных антикоагулянтов

П.Г. Шахнович¹, Д.О. Балахнов², Д.В. Черкашин¹, А.Е. Аланичев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное казенное учреждение «1469 Военно-морской клинический госпиталь», Североморск, Россия

Шахнович П.Г. — кандидат медицинских наук, докторант кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (ВМА им. С.М. Кирова); Балахнов Д.О. — главный терапевт ФГКУ «1469 Военно-морской клинический госпиталь»; Черкашин Д.В. — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-морской терапии ВМА им. С.М. Кирова; Аланичев А.Е. — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии ВМА им. С.М. Кирова.

Контактная информация: Большой Сампсониевский пр., д. 47, кв. 32, Санкт-Петербург, Россия, 194044. Факс: +7(812)316–53–07. E-mail: dm-cherk@yandex.ru (Черкашин Дмитрий Викторович).

Резюме

В статье приведены обзорные данные, которые освещают современные подходы к назначению пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий при развитии острого коронарного синдрома. В данной клинической ситуации необходима комбинация двух антиагрегантных препаратов в сочетании с антикоагулянтом, драматически увеличивающая риск кровотечений. В соответствии с накопленными научными данными и международными рекомендациями обобщены основные подходы к лечению больных на разных стадиях заболевания.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, антиагреганты, антикоагулянты.

Acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation: the possibilities of modern anticoagulants

P.G. Shakhnovich¹, D.O. Balakhnov², D.V. Cherkashin¹, A.E. Alanichev¹

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Naval Hospital 1469, Severomorsk, Russia

Corresponding author: Kirov Military Medical Academy, 47–32 B. Sampsonievsky av., St Petersburg, Russia, 194044. Fax: +7(812)316–53–07. E-mail: dm-cherk@yandex.ru (Dmitry V. Cherkashin, MD, the Chief of the Naval Medicine Department in Kirov Military Medical Academy).

Abstract

Review of the literature shows modern approaches to prescription of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the development of acute coronary syndrome. This clinical situation requires a comb of two antiplatelet drugs in combination with an anticoagulant, dramatically increasing the risk of bleeding. In accordance with the accumulated scientific data and international guidelines the basic approaches to the treatment of patients at different stages of the disease are generalized.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, platelet antiaggregants, anticoagulants.

Статья поступила в редакцию 23.07.14 и принята к печати 08.09.14.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенный вид нарушения ритма сердца в клинической практике, который ассоциирован с повышением смертности (общей, сердечно-сосудистой, внезапной), риска инсульта и системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности, острых коронарных синдромов (ОКС), ухудшением качества жизни [1].

ФП регистрируется у каждого пятого больного, госпитализированного с ОКС [2]. При развитии ФП пациенты с ОКС характеризуются двукратным увеличением 30-дневной летальности в сравнении с пациентами с синусовым ритмом [3]. В мета-анализе с поправкой на значимые факторы риска (возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет) ФП вносила самостоятельный дополнительный вклад в увеличение смертности больных ОКС: при ранее существовавшей аритмии — на 28 %, при остро развившемся нарушении ритма сердца — на 37 % [4].

Последние годы отмечены существенными достижениями в лечении пациентов с ФП и ОКС, а мощная доказательная база позволила разработать современные рекомендации по их лечению [5, 6].

Значительная их часть относится к совершенствованию пероральной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, эффективно и сравнительно безопасно снижающей риск тромбоэмболических осложнений ФП, профилактика которых должна быть частью лечебной тактики [7].

После почти 60 лет применения пероральных антикоагулянтов, механизм действия которых опосредован антагонизмом к витамину К, новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) с различными механизмами действия были одобрены к применению (в том числе и в России) для профилактики тромбоэмболических осложнений, чему в настоящее время уделяется особое внимание при ведении пациентов с ФП и больных ОКС. По сравнению с варфарином и его аналогами прямые ингибиторы тромбина и фактора Ха имеют более благоприятный фармакологический профиль. Они обладают прямым действием, которое не зависит от уровня плазменного антитромбина III, представлены малыми молекулами с предсказуемой фармакодинамикой, что позволяет использовать их 1 или 2 раза в сутки при фиксированных режимах дозирования без необходимости регулярного контроля антикоагулянтного эффекта. Стратегия прямого ингибирования тромбина или прямого подавления фактора Ха с использованием препаратов, применяемых перорально, стала альтернативой варфарину.

Длительная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия доказала свои преимущества в профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений. Однако часто приходится решать сложную задачу — какова тактика при наличии одновременных показаний и к приему антиагрегантных средств, и к приему перорального антикоагулянта? Позволит ли такая комплексная антитромботическая терапия обеспечить дополнительную защиту или будет опасной в связи с увеличением риска кровотечений?

Столь сложные клинические ситуации оговариваются в обновляющихся практических рекомендациях, но довольно часто приходится принимать решение, взвешивая преимущества и риски такой достаточно агрессивной антитромботической терапии. Существующая доказательная база в этом отношении полна противоречий и «слепых пятен»: многие исследования указывают на значительное возрастание риска геморрагических осложнений при незначительном увеличении эффективности или отсутствии преимуществ такой комбинации.

В предлагаемом обзоре излагаются современные представления о возможностях использования антикоагулянтов и антиагрегантов при ОКС у лиц с ФП.

Современные подходы к реализации стратегий к профилактике системных (артериальных) тромбоэмболий у больных ФП

После выхода в свет Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) по диагностике и лечению ФП в 2011 году произошли значительные изменения в подходах к реализации стратегий к профилактике инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий у больных ФП. Это связано с опубликованием результатов двух крупных клинических исследований — ARISTOTLE и ROCKET-AF [8, 9].

Эти два исследования существенно расширили спектр НПОАК, которые могут применяться с целью предупреждения инсульта и системных тромбоэмболий у больных ФП. В 2012 году опубликовано дополнение к рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) [10]. Европейские эксперты акцентируют внимание на наличии прямой зависимости между количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и вероятностью развития инсульта у больных ФП, на дополнительных факторах риска развития этого осложнения, а также ориентируют врачей на назначение длительной (пожизненной) терапии пероральными антикоагулянтами пациентам высокого риска. В соответствии с этими рекомендациями ESC

пациентам с ФП и наличием клапанной патологии сердца следует назначать антагонисты витамина К (АВК). Пациентам без клапанной патологии даже при наличии 1 балла по шкале оценки степени риска инсульта $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ рекомендована антикоагулянтная терапия с использованием НПОАК.

Кроме того, в апреле 2013 года для лечения неклапанной ФП Европейская ассоциация нарушений ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) опубликовала практическое руководство по применению НПОАК в конкретных клинических ситуациях [11].

В руководстве обсуждаются особенности применения трех препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП, которые одобрены в Европейском союзе и США, а именно:

- дабигатран — прямой ингибитор тромбина, дозы — 150 и 110 мг 2 раза в сутки, ключевое исследование — RE-LY;
- ривароксабан — ингибитор фактора Ха, дозы — 20 и 15 мг 1 раз в сутки, ключевое исследование — ROCKET-AF;
- апиксабан — ингибитор фактора Ха, дозы — 5 и 2,5 мг 2 раза в сутки, основные исследования — ARISTOTLE и AVERROES.

В обновленном руководстве ESC по лечению ФП сказано, что НПОАК имеют определенные преимущества перед варфарином.

Новые рекомендации по лечению ФП Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association, АНА), Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Общества Сердечного Ритма (Heart Rhythm Society, HRS) в сотрудничестве с Обществом Торакальной хирургии (Society of Thoracic Surgery) опубликованы 28 марта 2014 года в журналах «JACC», «Circulation» и «Heart Rhythm» [12] и заменяют опубликованные ранее рекомендации 2006 года [13] с двумя обновлениями 2011 года [14, 15], а также отражают некоторые изменения Европейских рекомендаций 2012 года [10].

Рекомендации указывают, как проводить лечение большинства пациентов с ФП; в том числе описан более точный калькулятор риска инсульта — для оценки риска инсульта у пациентов с ФП неклапанной этиологии шкала CHADS_2 в рекомендациях изменена на более всеобъемлющую шкалу $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$; определены показания к использованию ацетилсалициловой кислоты (АСК), НПОАК.

АСК несет с собой небольшой, но определимый риск кровотечений, и множество исследований показали либо отсутствие пользы, или слабую пользу

в снижении риска развития тромбоэмболических осложнений.

В предшествующих рекомендациях указана антикоагулянтная терапия только варфарином, тогда как в рекомендации 2014 года для лечения ФП неклапанной этиологии включены три новых антикоагулянта. Для пациентов с ФП неклапанной этиологии и перенесенным инсультом, транзиторной ишемической атакой (ТИА) или индексом $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ от 2 и выше рекомендуются пероральные антикоагулянты. Варианты антикоагулянтной терапии: варфарин (под контролем международного нормализованного отношения — МНО — в рамках 2,0–3,0) (уровень доказательности А), дабигатран этексилат (уровень доказательности В), ривароксабан (уровень доказательности В) и апиксабан (уровень доказательности В).

Дабигатран и ривароксабан противопоказаны пациентам с терминальной почечной недостаточностью и лицам, которым проводится гемодиализ. Утверждены показания к апиксабану для пациентов, находящихся на гемодиализе.

Барьером на пути широкого применения НПОАК является высокая стоимость лекарственных препаратов.

Антитромботическая терапия у больных ФП при ОКС

Тромбозы коронарных артерий обуславливают до 95 % всех крупноочаговых инфарктов миокарда и 80 % инсультов. Внутрисердечный тромбоз (в частности, тромбоз ушка левого предсердия), который выявляется примерно у 30 % пациентов с ФП, нередко приводит к ишемическому инсульту. При этом ФП можно считать одним из наиболее частых случаев кардиологической патологии, приводящей к тромбозам.

Частота неблагоприятных исходов (случаи смерти, инфаркта миокарда, а также возобновление ишемии миокарда, требующие выполнения процедур реваскуляризации) у больных, перенесших ОКС, остается высокой на протяжении достаточно длительного времени даже при современном лечении заболевания [16, 17].

Поэтому больные ОКС на протяжении 1 года нуждаются в более активной антитромботической терапии. Если за этот срок реактивации заболевания не произошло, предполагают, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) перешла в фазу стабильного течения, и интенсивность воздействия на процессы тромбообразования можно уменьшить [18–21].

При выборе оптимальной длительности и компонентов антитромботической терапии у лиц с ИБС и ФП необходимо учитывать ключевые факторы:

- риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc;
- риск кровотечений по шкале HAS-BLED;
- наличие/тип имплантированного стента и давность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ);
- характер течения ИБС (стабильное или ОКС);
- риск смерти в течение 6 месяцев по шкале GRACE у больных ОКС.

У пациентов с ФП имеется ряд существенных особенностей в проведении антитромботического лечения как в ранние, так и в отдаленные сроки ОКС. В первую очередь это касается необходимости одновременного использования пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Появление новых антитромбоцитарных препаратов (prasugrel, ticagrelor) для лечения больных ОКС еще больше усложнило имеющуюся ситуацию.

Согласно современным рекомендациям по лечению больных ОКС, они (в отсутствие противопоказаний) должны как можно раньше получить нагрузочную дозу АСК (150–300 мг), блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрела, тикагрелора или prasugrela), и им должно быть начато парентеральное введение антикоагулянтов (бивалирудина, нефракционированного гепарина, фондапаринукса или эноксапарина).

У больных ФП, постоянно принимающих пероральные антикоагулянты, у которых развился ОКС с подъемом сегмента ST, методом выбора реперфузии миокарда является первичное ЧКВ, выполняемое доступом через лучевую артерию. При этом, если больной постоянно получает АВК, ЧКВ рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося приема.

Терапевтические значения МНО — относительное противопоказание к тромболитической терапии, причем чем выше МНО, тем больше опасность кровотечения. Очевидно, в случаях, когда принято решение применить фибринолитик, следует воздержаться от парентерального введения антикоагулянтов. МНО ниже 1,5 на фоне приема АВК — основание считать эффект препаратов этой группы клинически незначимым, что дает возможность использовать стандартные подходы в лечении ОКС. У данной категории больных разумно предпочесть более управляемый способ антикоагуляции (в частности, внутривенную инфузию нефракционированного гепарина), способный создать меньше проблем при возникновении клинически значимого кровотечения. Накопленный опыт свидетельствует

о возможности безопасно выполнять ангиопластику / стентирование коронарных артерий на фоне терапевтических значений МНО (от 2 до 3) без дополнительного парентерального введения антикоагулянтов.

Подходы к раннему лечению ОКС с подъемом сегмента ST, развившегося на фоне приема НПОАК, не разработаны; перед выполнением ЧКВ их прием рекомендуется прекратить.

Если единственным возможным способом реперфузии является тромболитическая терапия, то у больных, находившихся на постоянном приеме АВК, ее проведение имеет относительные противопоказания. Начало применения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших АВК), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема). У больных, получавших НПОАК, проведение тромболитической терапии возможно только при условии нормальных значений некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время в разведении или экариновое время свертывания для дабигатрана этексилата; протромбиновое время или тест анти-Ха активности для ривароксабана и апиксабана [22, 23].

Если у пациента с ФП, постоянно принимающего пероральные антикоагулянты, развился ОКС без подъема сегмента ST, то тактика лечения, в том числе антитромботического, во многом будет зависеть от риска смерти, оцениваемого по шкале GRACE (или по другой шкале оценки риска), и риска кровотечений, оцениваемого по шкале CRUSADE [24, 25].

При ОКС без подъема сегмента ST с очень высоким риском смерти, оцениваемым по шкале GRACE, когда показано применение срочной инвазивной стратегии (ЧКВ в первые 120 минут после контакта с медицинским работником), у лиц, получающих НПОАК, тактика лечения не отличается от лечения больного ОКС с подъемом сегмента ST (за исключением невозможности применения тромболитической терапии).

У больных высокого (более 140 баллов по шкале GRACE) и промежуточного риска (109–140 баллов по шкале GRACE) имеется возможность отложить выполнение коронарной ангиографии с намерением выполнить ЧКВ на 24–72 часа. В большинстве случаев этого интервала времени будет достаточно для прекращения антикоагулянтного эффекта НПОАК и может оказаться достаточным для снижения МНО ниже 1,8 в случаях предшествующего приема АВК.

Начало применения парентеральных антикоагулянтов также следует отложить до снижения МНО ниже 1,8 (для больных, получавших АВК), либо до прекращения действия НПОАК (не менее 12 часов после последнего приема).

Больные, перенесшие ОКС (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), вне зависимости от выбранной тактики ведения (ЧКВ или медикаментозное лечение) должны продолжать прием АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом) в течение 12 месяцев.

Известно, что по эффективности вторичной профилактики тромботических осложнений коронарного атеросклероза сочетание АСК с АВК при целевом МНО 2,0–2,5 превосходит монотерапию АСК и у больных с низким и умеренным риском кровотечений польза такого подхода перевешивает риск геморрагических осложнений. Монотерапия АВК с целевым МНО 2,8–4,2 также эффективнее АСК; при этом риск кровотечений ниже, чем при сочетании АСК с АВК (при целевом МНО 2,0–2,5). При более низком уровне антикоагуляции или плохом контроле МНО эффективность вторичной профилактики коронарных тромбозов с помощью АВК низкая.

Вместе с тем у ряда больных в течение определенного периода времени требуется проведение «тройной антитромботической терапии» — одновременное использование пероральных антикоагулянтов и двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов), что существенно увеличивает риск крупных кровотечений. Поэтому следует стремиться максимально сократить период «тройной терапии», а также попытаться минимизировать риск больших кровотечений в период ее проведения. С этой целью рекомендуется:

- использовать лучевой доступ для выполнения ЧКВ;
- назначать низкие дозы АСК (75–100 мг в день);
- поддерживать более низкие дозы АВК (целевой уровень МНО 2,0–2,5) или предпочесть НПОАК;
- отдавать предпочтение голометаллическим (непокрытым) стентам перед стентами, выделяющими лекарственные препараты.

На сегодняшний день максимальный опыт клинического применения в составе «тройной антитромботической терапии» имеет сочетание АВК (варфарин) с АСК и клопидогрелом. Эффективность и безопасность сочетания АВК с новыми антитромбоцитарными препаратами (тикагрелор, прасугрел), а также использование НПОАК в сочетании с антиагрегантами не изучено.

Кроме того, имеются данные о том, что у больных, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах, которым выполнялись ЧКВ, эффективность «двойной антитромботической терапии» (сочетание АВК с клопидогрелом) в отношении профилактики смерти, инфаркта миокарда и инсульта не отличалась от «тройной терапии» (сочетание АВК с АСК и клопидогрелом), однако сопровождалась двукратным снижением частоты крупных кровотечений. Таким образом, продолжительная «тройная антитромботическая терапия» не всегда является необходимой, и у части больных можно ограничиться «двойной терапией»: АВК и один антитромбоцитарный препарат. Однако какой это должен быть препарат — АСК или клопидогрел — пока не известно [26].

Специальных клинических исследований, посвященных оценке оптимальной длительности периода «тройной антитромботической терапии» у лиц с ФП, перенесших ОКС, не проводилось. Также неизвестно, должны ли различаться эти периоды в зависимости от выбранной тактики лечения (ЧКВ или медикаментозная терапия).

При выполнении электрокатетеризации ЧКВ у больных ФП рекомендуется отдавать предпочтение непокрытым голометаллическим стентам, а покрытые стенты использовать лишь в тех ситуациях, где они имеют явное преимущество (длинные стенозы, малый диаметр артерий, сахарный диабет и другие).

Для больных, которым был имплантирован голометаллический (непокрытый) стент, длительность «тройной антитромботической терапии» может быть ограничена 1 месяцем, после чего на протяжении последующих 11 месяцев продолжается «двойная терапия» (сочетание перорального антикоагулянта и антитромбоцитарного препарата, предпочтительнее АВК и клопидогрела). По истечении 12 месяцев после ОКС последующая антитромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом [27].

У больных с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (> 3 баллов) и низким (< 8 %) риском смерти в течение 6 месяцев после ОКС по шкале GRACE (< 118 баллов) вопрос о монотерапии пероральным антикоагулянтом (предпочтительнее АВК) может рассматриваться по истечении 1 месяца «тройной терапии». У больных с высоким (> 8 %) риском смерти в течение 6 месяцев после ОКС по шкале GRACE (> 118 баллов) и низким риском кровотечений по шкале HAS-BLED (< 3 баллов) «двойная терапия» может быть продлена до 6–12 месяцев.

Известно, что прекращение приема клопидогрела с переходом на монотерапию АСК может способствовать рецидиву заболевания, проявляющемуся в увеличении частоты коронарных осложнений в ближайшие 3 месяца [28].

Однако существуют больные, у которых не удается использовать сочетание АСК с блокатором рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов из-за непереносимости АСК и/или невозможности ее сочетания ни с одним из блокаторов рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов, одобренных для широкого клинического использования. Кроме того, при ряде заболеваний требуется длительное применение антикоагулянтов, которые нельзя заменить на антиагреганты. К подобным случаям относятся и ФП, при которой показан пожизненный прием антикоагулянтов [29–33].

Поскольку длительное применение антикоагулянтов для парентерального введения (препаратов гепарина) неудобно (они используются при беременности, при венозных тромбоэмболических осложнениях у лиц со злокачественными новообразованиями, а также в периоперационный период при хирургических вмешательствах с повышенным риском кровотечений), первостепенное значение в указанных клинических ситуациях имеют лекарственные средства для приема внутрь — АВК. Среди препаратов этой группы лучше всего изучен и наиболее часто применяется варфарин [34–36].

У больных ФП и венозными тромбоэмболическими осложнениями через 1 год после ОКС допустимо использовать также монотерапию НПОАК (без добавления к ним АСК) в сочетании с гастропротективными препаратами (ингибиторы протонной помпы / H_2 блокаторы / антациды) [31].

Все больше фактов говорит в пользу того, что в качестве антиагреганта к АВК лучше добавить клопидогрел, а не АСК. У больных с высоким риском кровотечений при имплантации голометаллического стента длительность тройной антитромботической терапии может быть уменьшена до 4 недель.

При высоком риске кровотечений для проведения ЧКВ альтернативой НМГ может быть фондапаринукс (при ОКС без подъема ST).

Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий в составе комбинированной антитромботической терапии острого коронарного синдрома

В течение последних 5 лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с ФП в сравнении с варфарином изучалась эффективность НПОАК дабигатрана [37], ривароксабана [38],

апиксабана [39], эдоксабана [40]. Результаты этих исследований показали, что НПОАК не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторных артериальных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [10–13]. На основании результатов этих исследований в большинстве стран мира, включая РФ, при неклапанной ФП были рекомендованы к применению дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки или 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан по 20 мг в сутки и апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки [5].

Единственное исследование по эффективности НПОАК предупреждать развитие атеротромботических осложнений в коронарном бассейне при ОКС, давшее положительный результат, было выполнено с использованием низкой дозы ривароксабана, который применялся в добавление к монотерапии АСК или ее сочетанию с клопидогрелом [34].

В настоящее время существующая доказательная база недостаточна для того, чтобы отдать предпочтение какому-либо из НПОАК и сформулировать оптимальные клинические рекомендации по применению НПОАК в лечении больных ИБС.

В России было зарегистрировано новое показание к применению ривароксабана — снижение риска сердечно-сосудистой смертности и повторных инфарктов при назначении в комбинации с АСК и клопидогрелом после перенесенного ОКС с учетом результатов исследования ATLAS-ACS-TIMI 51 [40].

При стабильном течении ИБС и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить монотерапию пероральными антикоагулянтами. Тем не менее, согласно рекомендациям EHRA [11], при выборе в качестве НПОАК дабигатрана у пациентов с высоким коронарным риском (предпочтительно в меньшей дозе) его целесообразно комбинировать с АСК. В то же время при назначении ривароксабана такой рекомендации нет, что связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронарные риски. В 2012 году опубликован мета-анализ, включивший результаты 28 рандомизированных клинических исследований по НПОАК [37]. Ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и в меньшей степени апиксабан) наиболее предпочтительны в сравнении с прямыми ингибиторами тромбина.

На основании исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 представляется, что кандидаты для добавления к сочетанию АСК и клопидогрела очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) после окончания стандартного периода лечения парентеральными антикоагулянтами — это стабилизированные

пациенты с ОКС без стойких подъемов сегмента ST с умеренным или высоким риском неблагоприятного исхода или ОКС с подъемами сегмента ST, не имеющие высокого риска кровотечений (включая, по-видимому, пожилой возраст, умеренную почечную недостаточность), без инсульта или ТИА в анамнезе, ФП, с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, без значимой патологии печени, не принимающие регулярно сильные ингибиторы цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P [38].

Доказано, что применение достаточно высоких доз НПОАК не уступает варфарину с достижением целевого уровня МНО 2–3 в профилактике кардиоэмболических осложнений при ФП [34, 39].

В настоящее время у лиц с неклапанной ФП любой из НПОАК разрешено использовать в качестве монотерапии через 1 год после ОКС [20].

Однако судить о возможности их применения в более ранние сроки после выраженного обострения ИБС по имеющимся фактам не представляется возможным.

Установлено, что при сопоставимой эффективности риск кровотечений был наиболее низким при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки. Эти данные можно рассматривать как свидетельство в пользу потенциальной возможности применения дабигатрана вместо АВК при необходимости тройной антитромботической терапии после коронарного стентирования при ОКС, что обеспечивает не меньшую, чем варфарин, степень защиты от кардиоэмболических осложнений, и сохраняет безопасность в отношении возникновения кровотечений [8].

При этом стоит обратить внимание на то, что в настоящее время ни у одного из НПОАК нет специфического антидота; с гемостатической целью может быть использована свежезамороженная плазма крови или концентрат протромбинового комплекса. Кроме того, учитывая относительно короткий период полувыведения НПОАК (8–17 часов), важным гемостатическим фактором является фактор времени [5].

Переход с приема одного перорального антикоагулянта на другой

При переходе с приема одного перорального антикоагулянта на другой крайне важно сохранить адекватную степень антикоагуляции при минимальном риске геморрагических осложнений [5].

При переходе с приема АВК на НПОАК применение последних может быть начато, как только величина МНО станет ниже 2, поскольку все НПОАК характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта (общий принцип заклю-

чается в необходимости согласовать исчезающий эффект варфарина и нарастающий антикоагулянтный эффект НПОАК). Если МНО находится в диапазоне от 2–2,5, начинать прием НПОАК лучше на следующий день; при МНО более 2,5 целесообразно повторить его определение через 36–42 часа (если используется варфарин), после чего принимать решение о назначении НПОАК.

Благодаря медленному наступлению и окончанию действия АВК, переход с приема НПОАК на АВК может занять 5–10 дней. При этом в течение определенного периода времени, необходимого для достижения терапевтического диапазона МНО, НПОАК принимаются одновременно с АВК. Поскольку НПОАК могут оказывать определенное влияние на величину МНО (особенно блокаторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан), в период их совместного приема важно с практической точки зрения:

а) проводить определение МНО непосредственно перед очередным приемом НПОАК;

б) осуществлять повторное определение МНО через 24 часа после последнего приема НПОАК (то есть только на фоне действия АВК).

Также рекомендуется тщательно мониторировать МНО в течение первого месяца после перехода с НПОАК на АВК до тех пор, пока не будут получены стабильные терапевтические значения МНО (2–3) как минимум при трех последовательных определениях.

Переход с приема одного НПОАК на другой может быть осуществлен одномоментно: в соответствующее время больной принимает другой НПОАК.

Переход с терапии нефракционированным гепарином на прием НПОАК может быть осуществлен сразу после прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, период полувыведения которого составляет 2 часа.

При переходе с терапии НМГ на терапию НПОАК первый прием НПОАК должен совпадать со временем запланированного очередного введения НМГ.

Ключевую роль играет соблюдение режима лечения и аккуратный прием назначенных препаратов, потому что НПОАК характеризуются относительно коротким периодом полувыведения, и при пропуске более чем одной дозы пациент остается без антикоагулянтной защиты.

Выводы

Современная тактика ведения пациентов с ОКС претерпела значительные изменения и в настоящее время включает проведение реваскуляризации

миокарда в ранние сроки, активную антитромботическую терапию, что позволяет уменьшить риск развития ишемических осложнений. Однако оптимальная тактика выбора антитромботической терапии при ведении больных ОКС и ФП в настоящее время не разработана.

В последние годы существенно расширились возможности пероральной антикоагулянтной терапии и антиагрегантной терапии для профилактики тромботических осложнений при ФП. Новые лекарственные препараты с различными механизмами действия (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) обладают более прогнозируемым фармакологическим профилем, меньшим риском развития кровотечений, а также меньшей частотой вариабельности между пациентами. Отсутствие необходимости рутинного мониторинга биохимических показателей может облегчить пациентам соблюдение клинических назначений.

Безусловно, для комплексной оценки эффективности новых антиагрегантов и антикоагулянтов, преимуществ одного режима терапии перед другим у пациентов с ОКС при ФП требуется проведение дополнительных сравнительных исследований.

Результаты исследований, которые позволили бы ответить на вопрос, какой из антикоагулянтов лучше и безопаснее или предпочтительнее в особых клинических ситуациях, отсутствуют. В связи с этим в настоящее время каждый врач вправе использовать имеющиеся данные мета-анализов и не-прямых сравнений, позволяющих принять взвешенное решение в каждой конкретной ситуации, когда необходима профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне ФП неклапанной этиологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 1–2.
2. Saczynski J.S., McManus D., Zhou Z. et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 104, № 2. — P. 169–174.
3. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R. et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation // Heart. — 2008. — Vol. 94, № 7. — P. 867–873.
4. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H. et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // Circulation. — 2011. — Vol. 123, № 15. — P. 1587–1593.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ // Рос. кардиол. журн. — 2013. — Т. 4, № 102, приложение 1. — С. 1–100. / National Guidelines of Atrial Fibrillation 2012 // Russian Cardiology Journal [Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal]. — 2013. — Vol. 4, № 102, Appendix 1. — P. 1–100 [Russian].
6. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. — 2011. — Vol. 32, № 23. — P. 2999–3054.
7. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation // Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9816. — P. 648–661.
8. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 11. — P. 981–992.
9. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, № 10. — P. 883–891.
10. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart. J. — 2012. — Vol. 33, № 21. — P. 2719–2749.
11. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. — 2013. — Vol. 15, № 5. — P. 625–651.
12. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. [Electronic resource]. — URL: <http://content.onlinejacc.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=6551685&PDFSource=13>
13. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Circulation. — 2006. — Vol. 114, № 7. — P. e257–e354.
14. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 11. — P. 1330–1337.
15. Wann L.S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 223–242.
16. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K. et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction // Circulation. — 2009. — Vol. 119, № 24. — P. 3110–3117.
17. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study // Lancet. — 2008. — Vol. 371, № 9628. — P. 1915–1920.
18. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 61, № 4. [Electronic resource]. — URL: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1486352>
19. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The

Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/08/23/eurheartj.ehs215.full.pdf>.

20. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/21/2719.full.pdf>

21. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M., et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141, Suppl. — P. e637S–e668S.

22. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P. et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest.* — 2008. — Vol. 133, № 6, Suppl. — P. 670S–707S.

23. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28, № 13. — P. 1598–1660.

24. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163, № 19. — P. 2345–2353.

25. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119, № 14. — P. 1873–1882.

26. Dewilde W.J.M. WOEST: First randomized trial that compares two different regimens with and without aspirin in patients on oral anticoagulant therapy (OAC) undergoing coronary stent placement (PCI). Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 28, 2012; Munich, Germany. [Electronic resource]. — URL: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=113292>

27. Сулимов В.А. Комментарии к рекомендациям европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010 года // *Рационал. фармакотер. кардиол.* — 2011. — Т. 7, № 1–2, приложение. — С. 67–72. / Sulimov V.A. Comments on the European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology [Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii]*. — 2011. — Vol. 7, № 1–2, Suppl. — P. 67–72 [Russian].

28. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 23. — P. 2909–2345.

29. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141, Suppl. — P. e419S–e494S.

30. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart. J.* — 2012. [Electronic resource]. — URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/19/2451.full.pdf>

31. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants therapy in patients with coronary artery disease. A meta-analysis // *J. Am. Med. Acad.* — 1999. — Vol. 282, № 21. — P. 2058–2067.

32. Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D., Lawler E., Cook J.R. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143, № 4. — P. 241–250.

33. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients // *Eur. Heart. J.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 519–526.

34. Connolly S., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 12. — P. 1139–1151.

35. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369, № 22. — P. 2093–2104.

36. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. on behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374, № 9683. — P. 29–38.

37. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366, № 1. — P. 9–19.

38. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *Br. Med. J. Open.* — 2012. — [Electronic resource]. — URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/5/e001592.full>

39. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 Trial (Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction-51) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61, № 18. — P. 1853–1859.

40. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) Trial // *Circulation.* — 2013. — Vol. 127, № 5. — P. 634–640.

Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетании артериальной гипертензии и метаболических нарушений (часть 3)

Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау, Ю.В. Свириев, А.О. Конради

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

Коростовцева Л.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Звартау Н.Э. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Свириев Ю.В. — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия. 197341. Тел.: +7(812)702–68–10. E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru (Коростовцева Людмила Сергеевна).

Резюме

Данная статья посвящена особенностям лечения артериальной гипертензии и выбору антигипертензивного препарата у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с нарушениями обмена углеводов, липидов, пуриновых оснований и электролитов, а также нарушениями дыхания во время сна. В статье суммированы основные данные, представленные в рекомендациях по диагностике, ведению и лечению артериальной гипертензии Объединенного национального комитета США, Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии с учетом национальных рекомендаций Российского кардиологического общества.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром, подагра, апноэ во время сна, электролитные нарушения.

The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid hypertension and metabolic disorders (part 3)

L.S. Korostovtseva¹, N.E. Zvartau¹, Yu.V. Sviryaev^{1, 2}, A.O. Konradi¹

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Physiology and Biochemistry n.a. I.M. Sechenov of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7(812)702–68–10. E-mail: korostovtseva@almazovcentre.ru (Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, a Researcher at the Sleep Medicine Laboratory of the Hypertension Research Department at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article reviews the main approaches to the hypertension management in metabolic disorders, including diabetes, dyslipidemia, hyperuricemia and gout, as well as in sleep apnea. The data are based on the guidelines by the Joint National Committee of the USA, European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, American Society of Hypertension/International Society of Hypertension, considering the important issues mentioned in national guidelines by Russian Society of Cardiology.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, gout, sleep apnea, electrolyte imbalance.

Статья поступила в редакцию 10.07.14 и принята к печати 28.08.14.

Введение

В настоящем обзоре, продолжающем серию статей, в которых обсуждаются сходства и различия рекомендаций экспертов различных кардиологических сообществ [Объединенного национального комитета США (JNC8), Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESC/ESH), Американского и Международного обществ по артериальной гипертензии (ASH/ISH), Российского кардиологического общества (РКО)], рассматриваются вопросы лечения артериальной гипертензии (АГ) у лиц с сопутствующими нарушениями обмена веществ — метаболическим синдромом или его компонентами, сахарным диабетом (СД), гиперурикемией и подагрой [1–7], а также нарушениями минерального обмена. Хотя у больных АГ с различными метаболическими нарушениями и с часто ассоциированными с ними нарушениями дыхания во сне применимы общие рекомендации, разрешающие использование антигипертензивных препаратов любых классов [тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА)], в некоторых случаях выбор того или иного лечебного подхода может иметь как преимущества, так и недостатки. В представленном обзоре будут затронуты лишь вопросы выбора антигипертензивного препарата у пациентов с сопутствующими нарушениями обмена веществ, что необходимо в рутинной деятельности практикующего врача.

Ожирение и дислипидемия

Эксперты во всем мире сходятся во мнении, что лицам с нарушениями обмена веществ, с метаболическим синдромом или его компонентами, во всех случаях необходимо рекомендовать проведение мероприятий по изменению образа жизни, прежде всего снижение веса и повышение уровня физической активности, что способствует улучшению показателей артериального давления (АД), метаболических параметров, предотвращению или замед-

лению развития СД. Наряду с этим, с помощью немедикаментозных и медикаментозных воздействий необходимо контролировать такие факторы риска, как дислипидемия и гипергликемия, входящие в понятие метаболического синдрома [1–4].

Однако при неэффективности нефармакологических подходов (как правило, в течение 3 месяцев и более) и сохранении АД на уровне 140/90 мм рт. ст. лицам с метаболическими нарушениями требуется назначение антигипертензивной терапии. Целевым для этой категории лиц является уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. [3]. При назначении медикаментозного лечения предпочтение следует отдавать блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокаторам медленных кальциевых каналов с учетом их благоприятного (по крайней мере, нейтрального) влияния на чувствительность тканей к инсулину. В то же время бета-блокаторы (за исключением препаратов с вазодилатирующими свойствами) и диуретики, с учетом возможного усугубления имеющихся нарушений обмена углеводов и липидов, следует назначать лишь при необходимости как дополнительные средства, в низких дозах.

Патогенетически обоснованным при сочетании АГ и метаболического синдрома является применение препаратов центрального действия (в качестве вспомогательных средств), в особенности высокоспецифичных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидина и рилменидина) с учетом их метаболической нейтральности, а также симпатолитической активности [8–10].

Сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена

У экспертов различных медицинских сообществ не вызывает сомнений, что больным СД назначать антигипертензивные препараты необходимо при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. [1–4]. Целесообразно назначение антигипертензивных препаратов, обладающих нефропротективными свойствами, при наличии признаков нефропатии, в частности при наличии микроальбуминурии [1, 3]. Однако наличие диабетической ретинопатии и/

или нейропатии в отсутствие АГ не должно являться показанием к назначению антигипертензивной терапии, которая не способствует их обратному развитию [3].

Также большинство экспертов согласны, что целевым уровнем АД при СД являются показатели САД < 140 мм рт. ст. (как и в общей популяции пациентов с АГ) и ДАД 80–85 мм рт. ст. и менее [1–5]. В то же время, по мнению специалистов Всемирной организации здравоохранения и американского кардиологического сообщества, у больных СД необходимо поддерживать АД на уровне 125–130 мм рт. ст. для САД и 70–75 мм рт. ст. для ДАД [11], хотя однозначных доказательств целесообразности снижения АД менее 130/80 мм рт. ст. нет и снижение САД менее 130 мм рт. ст. представляется в настоящее время скорее необоснованным с учетом отсутствия дополнительных благоприятных эффектов [1–3]. При лечении больных СД нужно всегда помнить о феномене J-образной кривой, иллюстрирующем тот факт, что чрезмерное снижение АД может привести к гипоперфузии жизненно важных органов. На фоне имеющейся у лиц с СД микро- и макроангиопатии такой эффект может иметь необратимые последствия, приводя к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

С целью снижения АД у больных СД возможно применение антигипертензивных препаратов любых классов, что утверждается в большинстве рекомендаций [1–4]. Обоснованным, с точки зрения всех экспертов, представляется назначение комбинированной антигипертензивной терапии больным СД ввиду сложности достижения целевого уровня АД у этой категории больных, а рациональными — комбинации, включающие ИАПФ или БРА, обладающие нефропротективными свойствами [1–4]: блокатор РААС и блокатор медленных кальциевых каналов, блокатор РААС и тиазидный или тиазидоподобный диуретик. Однако стоит избегать одновременного назначения двух блокаторов РААС и более (в том числе и ингибитора ренина — алискирена) в связи с увеличением риска развития неблагоприятных исходов [3, 12]. Также следует помнить о риске развития гиперкалиемии, особенно при назначении БРА [1, 4]. В афроамериканской популяции начинать терапию следует с назначения блокаторов медленных кальциевых каналов или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков [1, 2].

Обоснованным, ввиду полученных данных об усугублении нарушений углеводного обмена на фоне гипокалиемии, является применение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в комбинации с назначением калий-содержащих препаратов (или блокаторов РААС) [1, 3, 4].

Бета-блокаторы, применение которых потенциально может сопровождаться повышением риска развития/ухудшения инсулинорезистентности, целесообразно применять в составе комбинированной терапии. Наиболее рациональным считается применение бета-блокаторов при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Американские эксперты рекомендуют избегать сочетания бета-блокаторов и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков при лечении пациентов с высоким риском развития нарушений углеводного обмена и с уже диагностированным СД. Также у пациентов с АГ и СД со склонностью к возникновению гипогликемий (особенно при инсулиннозависимом СД или на фоне применения других противодиабетических препаратов) следует избегать назначения бета-блокаторов, которые маскируют симптоматику гипогликемических состояний, препятствуя своевременному назначению терапии.

При сочетании АГ и СД патогенетически обоснованным является назначение препаратов центрального действия (в качестве вспомогательных средств), в особенности высокоспецифичных агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидина и рилменидина) в силу благоприятного влияния на показатели углеводного обмена и чувствительность тканей к инсулину [8–10].

Рекомендации АSH-ISH указывают на целесообразность в ряде случаев (резистентная АГ и СД или высокий риск развития нарушений углеводного обмена) применения комбинации диуретиков и альфа-блокаторов ввиду благоприятных эффектов последних на показатели углеводного обмена. Американские эксперты не рекомендуют назначать альфа-блокаторы в качестве препаратов первого ряда, в целом подчеркивая, что выбор лекарственного средства для лечения АГ у лиц с СД должен основываться на общих принципах, которые не отличаются от подходов, применимых в общей популяции [1].

Пациенты с нарушениями углеводного обмена требуют комплексного подхода (включая немедикаментозные методы коррекции метаболических нарушений), и следует добиваться контроля не только АД, но и гликемии, хотя целевой уровень гликированного гемоглобина (< 9 %, ≤ 7 % или более низкий уровень) остается предметом дискуссии [13, 14].

Гиперурикемия и подагра

Ввиду частого сочетания гиперурикемии с АГ, а также со снижением почечного кровотока и нефросклерозом рутинный контроль уровня мочевой

кислоты рекомендован всем пациентам с повышением АД [15]. Необходимо помнить о высоком риске развития подагры у лиц с АГ, а также о том, что гиперурикемия в свою очередь является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и инвалидизации населения. При стойком повышении уровня мочевой кислоты выше нормальных значений (> 420 мкмоль/л для мужчин, > 340 мкмоль/л для женщин) следует с осторожностью относиться к назначению мочегонных препаратов, в особенности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, а при наличии клинических проявлений подагры все классы диуретиков противопоказаны, так как все препараты данной группы ингибируют экскрецию мочевой кислоты, приводя к гиперурикемии. К препаратам выбора нельзя отнести и бета-блокаторы, так как путем увеличения инсулинорезистентности, гиперинсулинемии они способствуют усугублению гиперурикемии.

Препаратами выбора у пациентов с сочетанием подагры и АГ являются метаболически нейтральные антагонисты кальция и ИАПФ, не усугубляющие гиперурикемию, а также представитель класса БРА лозартан. Именно для последнего показано благоприятное влияние на пуриновый обмен и снижение уровня мочевой кислоты, а также уменьшение риска развития подагры при длительном применении, что объясняется усилением выведения уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. В то же время у других препаратов класса БРА подобный эффект выражен в меньшей степени или отсутствует, и их длительный прием может быть ассоциирован с повышением риска развития подагры [16]. У лиц с подагрой и АГ возможно применение альфа-1-адреноблокаторов, в частности, доксазозина.

При комплексном подходе к пациенту с АГ и подагрой необходимо помнить о немедикаментозных мероприятиях (прежде всего, о соблюдении диеты с ограничением продуктов, содержащих пурины) и включать в терапию препараты, способствующие снижению уровня мочевой кислоты (вне обострения — ингибиторы ксантин-оксидазы аллопуринол и фебуксостат, при резистентных формах — внутривенное введение пеглотиказы; в период обострения — колхицин), так как достижение ремиссии заболевания и снижение уровня мочевой кислоты само по себе может сопровождаться снижением и стабилизацией АД [17].

Нарушения минерального обмена

Вовлечение большинства антигипертензивных средств в процессы обмена электролитов позволяет дифференцированно подходить к выбору того или

иного препарата при известных сопутствующих нарушениях минерального обмена.

Нарушения кальций-фосфорного обмена и остеопороз

При выявлении или подозрении на нарушения минерального обмена, бесспорно, требуется проведение комплексного обследования с привлечением эндокринологов и других специалистов и немедикаментозной и фармакологической коррекции сопутствующих патологических состояний, добавления к терапии препаратов, направленных на восполнение уровней кальция, витамина Д и К, нормализацию потребления соли, предотвращение потери костной ткани (бифосфонаты и другие) и так далее. Тем не менее антигипертензивная терапия сама по себе может вносить свой вклад, как благоприятный, так и негативный, в развитие нарушений кальций-фосфорного обмена.

Среди всех антигипертензивных препаратов лишь для тиазидных диуретиков доказано благоприятное воздействие на сохранение (а по некоторым данным, и увеличение) минеральной плотности костей (за счет стимулирующего влияния на дифференцировку остеобластов и на поступление кальция в костную ткань, помимо усиления всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и влияния на реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах почек). Это позволяет считать целесообразным назначение этих препаратов пациентам с известными остеопенией и остеопорозом. Аналогично антагонисты альдостерона потенциально могут оказывать опосредованное кальцийсберегающее действие и способствовать сохранению минеральной плотности костей (для антагонистов рецепторов альдостерона подобные эффекты не показаны).

В то же время назначение петлевых диуретиков может усугубить гипокальциемию и ремоделирование костей.

При *гипероксалурии*, характеризующейся нарушением обмена щавелевой кислоты и сопровождающейся повышенным образованием и выделением оксалатов кальция с мочой, назначение петлевых диуретиков также нецелесообразно, в то время как тиазидные и тиазидоподобные мочегонные препараты могут оказать благоприятный эффект, снижая кальциурию и кристаллизацию солей кальция.

Данные по другим антигипертензивным препаратам более противоречивы. Есть основания предполагать, что блокаторы РААС способствуют повышению минеральной плотности костей за счет воздействия на локальную костную ренин-

ангиотензиновую систему и предотвращения активации остеокластов. В большей степени эти эффекты показаны для ИАПФ; предполагается, что БРА обладают сходным действием, хотя данные исследований немногочисленны. Назначение селективных бета-блокаторов ассоциировано с более высокими показателями минеральной плотности костей и меньшим риском переломов костей. Несмотря на активное вмешательство в кальциевый внутриклеточный обмен, блокаторы медленных кальциевых каналов не оказывают существенного влияния на минеральную плотность костей, и в настоящее время признается их нейтральное действие в отношении развития остеопороза и риска переломов костей. У лиц с остеопенией или остеопорозом представляется нецелесообразным применение альфа-блокаторов, которые косвенным образом могут способствовать повышению риска падений и переломов костей, хотя данные об их прямом воздействии на минеральный обмен отсутствуют [18–20].

Обмен натрия и «соль-чувствительность»

Низкосолевая диета является одним из первых немедикаментозных подходов, рекомендуемых пациенту с АГ и признанных во всем мире, что отражает понимание роли натрия и связанной с ним задержки жидкости в формировании стойкого повышения АД [1–4]. В то же время известно, что у так называемых «соль-чувствительных» людей последствия потребления избытка поваренной соли более выражены, чем у «соль-резистентных» лиц. «Соль-чувствительность», во многом обусловленную генетическими факторами, можно предположить при преимущественном повышении систолического АД, у пожилых пациентов, у больных с метаболическими нарушениями и поражением почек. Для определения чувствительности к соли используют оценку порога вкусовой чувствительности к поваренной соли, экскрецию натрия в слюне и моче. Кроме того, для выявления АГ, связанной с задержкой натрия и жидкости в организме, и выбора антигипертензивного препарата может помочь оценка активности ренина плазмы крови (АРП). При этом показатель АРП менее 0,65 нг/мл/ч у нелеченого пациента свидетельствует о низкорениновой (объем-зависимой) АГ и высокой концентрации натрия. В этом случае наибольшей антигипертензивной эффективностью будут обладать натрийуретические препараты, к которым относятся все диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и альфа-блокаторы [1–4, 21–23].

Обструктивное апноэ во время сна (ОАС)

Так как обструктивное апноэ во время сна (ОАС) является признанным фактором риска развития АГ (согласно мнению европейских экспертов, ОАС является одной из причин истинно резистентной АГ, а американскими специалистами ОАС вынесено в список причин вторичных АГ), необходимо учитывать его при обследовании и лечении пациентов с АГ [1–3, 24, 25]. Для клинической практики важно различать ОАС, являющийся находкой при инструментальном обследовании, и синдром обструктивного апноэ во время сна, отражающий сочетание ОАС и клинической симптоматики (которая включает выраженную дневную сонливость, не объяснимую другими причинами, и/или два из следующих признаков: приступы удушья во время сна, повторные пробуждения ночью, неосвежающий сон, утомляемость в дневное время и нарушение концентрации внимания) [24, 25]. Нарушения дыхания во время сна могут способствовать развитию АГ вне зависимости от наличия субъективных жалоб, что обуславливает необходимость проведения дополнительного исследования даже бессимптомным пациентам.

Однозначные данные относительно преимуществ каких-либо классов антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ОАС в настоящее время отсутствуют. С учетом патогенеза обоснованно применение препаратов, обладающих симпатолитическим действием, в том числе блокаторов РААС, препаратов центрального действия (прежде всего высокоспецифичных агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов) [8–10, 26]. С учетом частого сочетания ОАС и метаболических нарушений применение бета-блокаторов и диуретиков может быть ограничено назначением невысоких доз и метаболически нейтральных представителей этих классов (высокоселективные бета-блокаторы, тиазидоподобные диуретики и антагонисты альдостерона, для которых показана высокая эффективность у пациентов с АГ и ОАС) [24, 25].

Мероприятия по изменению образа жизни должны активно пропагандироваться среди больных АГ с обструктивными нарушениями дыхания во время сна. На первом месте среди подобных мероприятий стоит снижение веса и увеличение аэробных физических нагрузок, которые не только способствуют снижению АД, но и сопровождаются уменьшением выраженности нарушений дыхания во сне. Пациентам с позиционно-зависимыми вариантами ОАС (чаще связанными с положением на спине) следует настоятельно рекомендовать избегать во время сна того положения (чаще на спине), в котором возникают остановки дыхания во сне. Наиболее доступным

методом для достижения этого эффекта является закрепление (на спине) объемного, округлого (например, теннисного мяча) предмета или аксессуара другой формы, который будет препятствовать переворачиванию в это положение во сне. Следует разъяснять пациентам с ОАС необходимость избегать употребления алкоголя, особенно за 4–5 часов до отхода ко сну. Также им не следует назначать снотворные препараты, а также любые препараты, обладающие миорелаксирующим действием (особенно в вечернее время), так как они будут усугублять нарушения дыхания во время сна.

При лечении пациента с АГ и ОАС необходимо помнить о методе патогенетического лечения ОАС — неинвазивной вентиляции легких, хотя данные о ее влиянии на уровень АД остаются противоречивыми, а степень снижения АД на фоне лечения путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях, согласно данным метаанализов, не превышает 2 мм рт. ст., что может быть связано с рядом факторов, в том числе с недостаточной длительностью терапии, с низкой приверженностью пациентов к данному виду лечения, с недостаточной ее эффективностью в некоторых случаях, что требует тщательного мониторинга и контроля лечения. В связи с этим в настоящее время не существует однозначного мнения о том, показано ли аппаратное лечение (а также другие виды вспомогательной терапии ОАС, например, применение внутриротовых устройств) только с целью снижения АД у больных ОАС [3, 24, 25].

Заключение

Необходимо помнить, что у лиц с АГ и различными нарушениями обмена веществ или дыхания во сне лечение должно быть комплексным, и неотъемлемой частью терапии должны являться немедикаментозные мероприятия, направленные на изменение образа жизни, снижение веса, увеличение уровня физической активности, а также подходы, способствующие нормализации сопутствующего состояния (контроль гликемии, показателей липидного обмена, проведение неинвазивной вентиляции легких и другие). При назначении медикаментозной терапии у лиц с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями предпочтение стоит отдавать метаболически нейтральным препаратам, таким как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторам медленных кальциевых каналов, в ряде случаев — препаратам центрального действия (селективным агонистам I_1 -имидазолиновых рецепторов) и альфа-блокаторам (как дополнительным средствами). В то же время

антигипертензивные препараты других классов (бета-блокаторы, диуретики и другие) сохраняют свое значение при лечении пациентов с сочетанием метаболических нарушений, ИБС или ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // J. Am. Med. Assoc. — 2014. Vol. 311, № 5. — P. 507–520.
2. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the International society of hypertension // J. Hypertens. — 2014. — Vol. 32, № 1. — P. 3–15.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 281–357.
4. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10, № 6, прил. — 64 с. / National guidelines on cardiovascular prevention // Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskuliarnaia Terapiia i Profilaktika]. — 2011. — Vol. 10, № 6, suppl. — 64 p. [Russian].
5. Баранова Е.И. Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов (рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 года Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов) // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 1. — С. 38–44. / Baranova E.I. Treatment strategies of arterial hypertension in special conditions (2013 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension) // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 38–44 [Russian].
6. Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Конради А.О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: данные доказательной медицины при сочетанной сердечно-сосудистой патологии (часть 1) // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 3. — С. 147–151. / Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Konradi A.O. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: evidence-based data in co-morbid cardiovascular diseases // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 147–151 [Russian].
7. Авдонина Н.Г., Коростовцева Л.С., Иртюга О.Б., Звартау Н.Э., Конради А.О. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов: возрастные и гендерные различия (часть 2) // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 4. — С. 232–237. / Avdonina N.G., Korostovtseva L.S., Irtyuga O.B., Zvartau N.E., Konradi A.O. The choice of the antihypertensive drug in special conditions: gender- and age-related differences // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 232–237 [Russian].
8. Chrisp P., Faulds D. Moxonidine. A review of its pharmacology, and therapeutic use in essential hypertension // Drugs. — 1992. — Vol. 44. — P. 993–1012.
9. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, Suppl. 3. — P. 29–35.

10. Kaan E.C., Bruckner R. et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders // Cardiovasc. Risk Factors. — 1995. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 19–27.
11. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 1206–1252.
12. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V., de Zeeuw D., Haffer S.M., Solomon S.D. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367. — P. 2204–2213.
13. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C. Jr, Bigger J.T., Buse J.B. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 24. — P. 2545–2559.
14. Eeg-Olofsson K., Cederholm J., Nilsson P.M., Zethelius B., Svensson A.M., Gudbjörnsdóttir S. et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1640–1646.
15. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165, № 7. — P. 742–748.
16. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y., García Rodríguez L.A. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study // Br. Med. J. — 2012. — Vol. 344. — P. d8190.
17. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd, Basile J., Bass L., Cole B. et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia // Phys. Sportsmed. — 2011. — Vol. 39, № 4. — P. 98–123.
18. Ghosh M., Majumdar S.R. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis // Endocrine. — 2014. — Vol. 46, № 3. — P. 397–405.
19. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. — 2013. — Vol. 24, № 1. — P. 23–57.
20. Ilić K., Obradović N., Vujasinović-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review // Calcif. Tissue Int. — 2013. — Vol. 92, № 3. — P. 217–227.
21. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // J. Am. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 290, № 2. — P. 199–206.
22. Egan B.M., Basile J.N., Rehman S.U. et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial // Am. J. Hypertens. — 2009. — Vol. 22, № 7. — P. 792–801.
23. Котовская Ю.В., Кравцова О.А., Павлова Е.А. Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 5. — С. 380–388. / Kotovskaya Y.V., Kravtsova O.A., Pavlova E.A. Plasma renin assessment as the strategy of hypertension management // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2013. — Vol. 19, № 5. — P. 380–388 [Russian].
24. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Co-operation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea // J. Hypertens. — 2012. — Vol. 30. — P. 633–646.
25. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension // Eur. Respir. J. — 2013. — Vol. 41. — P. 523–538.
26. Свиричев Ю.В., Киталаева К.Т., Коростовцева Л.С. и др. Лечение артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне — рилменидин против бисопролола // Артериальная гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 280–286. / Sviryayev Yu.V., Kitaleeva K.T., Korostovtseva L.S. Treatment of hypertension associated with obstructive sleep apnea syndrome: rilmenidine vs. bisoprolol // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 280–286 [Russian].

Экспериментальные модели метаболического синдрома

Е.Н. Кравчук, М.М. Галагудза

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

Кравчук Е.Н. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Галагудза М.М. — доктор медицинских наук, руководитель Института экспериментальной медицины ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел./факс: +7(812)702–55–95. E-mail: kravchuke@gmail.com (Кравчук Екатерина Никодимовна).

Резюме

Распространенность метаболического синдрома (МС) в современном обществе прогрессивно увеличивается в течение последних лет, что становится причиной повышенной заболеваемости и смертности. Использование экспериментальных моделей позволяет понять причины развития и прогрессирования МС, исследовать потенциальные методы его профилактики и лечения. МС представляет собой многофакторный комплекс патологических изменений, и выбор адекватной экспериментальной модели является основополагающим в изучении данного состояния. В этом обзоре обсуждаются наиболее распространенные генетические модели, используемые для изучения МС, а также методики моделирования данного синдрома путем внешних воздействий.

Ключевые слова: метаболический синдром, моделирование, эксперимент, генетические модели.

Experimental models of metabolic syndrome

E.N. Kravchuk, M.M. Galagudza

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel./fax: +7(812)702–55–95. E-mail: kravchuke@gmail.com (Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Diabetology in the Institute of Endocrinology at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is one of the most significant problems of modern society. Rapidly growing prevalence of MS results in high morbidity and mortality due to its vascular complications. Experimental studies can help us to understand the underlying mechanisms of MS development and progression, as well as to develop potential therapeutic interventions. MS represents a multifactorial complex of pathological changes and the selection of an appropriate experimental model is crucial in investigation of this condition. In this review, we will discuss the most common genetic animal models of MS, along with the models in which MS is caused by exogenous factors.

Key words: metabolic syndrome, model, experimental study, genetic animal model.

Статья поступила в редакцию 12.08.14 и принята к печати 25.08.14.

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой многофакторный комплекс патологических изменений, в основе которых лежит инсулинорезистентность. Еще в 1988 году Reaven G.M. писал о сочетании инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и ожирения [1]. Одной из непростых задач в истории изучения данного синдрома был выбор критериев диагностики. Наиболее распространенными и часто используемыми являются рекомендации Международной диабетической федерации (IDF) 2005 года. По данным консенсуса IDF по МС, основными факторами развития синдрома являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность. Согласно этим рекомендациям, МС у пациента имеет место при сочетании абдоминального ожирения и двух из четырех факторов: 1) повышения уровня триглицеридов (ТГ) крови (более 1,7 ммоль/л), 2) снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (менее 1,3 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин), 3) повышения артериального давления более 130 и 85 мм рт. ст., 4) повышения уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л [2].

МС часто предшествует развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2) и, таким образом, представляет собой один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе [3, 4]. Кроме того, он ассоциирован с развитием стеатоза печени, нарушения функции почек и повышенным риском развития онкологических заболеваний [5–7].

Широкое распространение МС и его безусловное влияние на отдаленный прогноз вызывает пристальный интерес к данной тематике уже длительное время. Для изучения патофизиологических основ развития и методов профилактики и лечения МС требуется разработка приемлемых экспериментальных моделей. В данном обзоре будут рассмотрены основные доступные на данный момент модели МС на грызунах.

Наиболее часто в качестве экспериментальной модели МС используются животные с каким-либо генетическим дефектом, приводящим к развитию различных патологических изменений, характерных для МС у людей. Также существуют разработки по индукции этих нарушений путем внешних воздействий — химических препаратов и/или диеты.

Генетические модели метаболического синдрома

Данные методы моделирования МС активно используются для изучения специфических молекулярных механизмов развития синдрома. В основном

эти модели относятся к моногенным. Развитие патологических изменений в этом случае обусловлено нарушением функции одного белка, в то время как МС у людей обусловлен суммированием многих факторов и механизмов развития. Существуют и полигенные модели, к которым, например, относятся крысы линии Goto-Kakizaki.

Большинство моделей, полученных путем селекции, связаны со спонтанными мутациями, закрепленными в череде поколений. С развитием новых технологий в молекулярной генетике стало возможным получение нокаутных животных с индуцированной утратой функции какого-либо определенного гена. Такие модели чаще используются для изучения конкретных патофизиологических явлений, а не такого комплексного явления, как МС. Сложностью создания таких моделей является и то, что иногда гомозиготные мутации по какому-либо гену являются летальными и вызывают гибель эмбриона на этапе внутриутробного развития [8]. Таким образом, в этом обзоре будут освещены в основном модели со спонтанными мутациями, полученные в ходе селекции.

Развитие тех или иных компонентов МС может быть выражено в различной степени, и для удачного использования линии животных в исследовании крайне важно правильно выбрать приемлемую модель для каждой конкретной ситуации. Одними из наиболее распространенных моделей МС являются грызуны с нарушением реализации биологического действия лептина. Хорошо известна модель ожирения и МС — крысы линии Zucker с ожирением и СД2. Для этой линии характерна мутация в гене рецептора лептина. Также, наряду со спонтанно гипертензивными крысами SHR с ожирением (SHROB), широко используются мыши ob/ob и db/db. Условно можно выделить модели с сохранным биологическим действием лептина: это крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF), крысы Goto-Kakizaki (GK), крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW).

На этих моделях стоит остановиться подробнее. Основные характеристики их представлены в таблице 1.

Крысы Zucker с ожирением и СД2 (ZDF)

В 1961 году L. Zucker и соавторы описали спонтанную мутацию, приводящую к развитию ожирения у крыс [9]. Эта мутация была названа «fatty» или *fa*, она является аутосомно-рецессивной и влияет на функционирование внеклеточной части рецептора лептина. В эксперименте на клеточной культуре было доказано, что при такой мутации рецептор обладает сниженной аффинностью к лептину, а также нарушается передача сигнала через

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

	Ожирение	Гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе	Артериальная гипертензия	Дисли- пидемия	Источник
Крысы Zucker с ожирением и CD2 (ZDF)	+	+	+	+	13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23
Спонтанно-гипертензивные крысы с ожирением (SHROB)	+	+	+	+	25, 26, 28, 29
Мыши db/db (C57BL/KsJ-db/ db) и ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)	+	+	–	+	31, 32, 33
Крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)	+	+	+	+	34, 35, 36
Крысы Goto-Kakizaki (GK)	–	+	–	+	38, 39, 45
Крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW)	+	+	+	+	46, 47

рецептор [10]. У гомозиготных крыс с мутацией *fa/fa* — ZDF — для реализации биологического эффекта лептина требуется существенно бо́льшая его концентрация, чем у животных с нормальным генотипом [11]. ZDF характеризуются полифагией и развитием ожирения на 4–5-й неделе жизни. Ограничение питания таких животных приводило к снижению массы тела, но содержание жира в их организме оставалось повышенным в сравнении с худыми собратьями [12].

Полифагия и развитие ожирения у ZDF ассоциировано с выраженной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [13, 14]. При этом с течением времени происходит снижение выработки инсулина в связи с атрофией островкового аппарата поджелудочной железы [14, 15]. Таким образом, данная модель характеризуется изменениями, схожими с течением MC и CD2 у людей.

За время изучения данной модели были получены противоречивые данные о развитии гипергликемии у этих животных: по результатам некоторых исследований к 10–15-й неделе жизни развивалась гипергликемия до 500 мг/дл (28 ммоль/л) [16, 17], в других работах гипергликемия была зафиксирована лишь в возрасте 6 месяцев и повышение уровня глюкозы было не столь значимым [18]. Вероятно, такие различия связаны с некоторой генетической гетерогенностью колоний. При этом нарушение толерантности к глюкозе по результатам орального глюкозотолерантного теста подтверждается всеми исследователями.

Дислипидемия является одной из отличительных черт данной модели MC. Повышение уровня холестерина (ХС) отмечается уже на 10-й неделе

жизни и лишь нарастает с течением времени [19]. К особенностям липидного спектра ZDF относится значимое повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПВП, при этом уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сравним с интактными животными [20]. Таким образом, использование данной модели в качестве модели атеросклероза представляет некоторые сложности. Примечательно, что у ZDF развивается эндотелиальная дисфункция, сходная с диабетической микроангиопатией у людей [21]. Кроме того, у этих животных развивается артериальная гипертензия, но только с течением времени, не ранее 17-й недели жизни [22, 23].

Таким образом, крысы ZDF являются одной из наиболее адекватных моделей для изучения патологических изменений в организме и методов их коррекции при MC. Всё же стоит отметить, что развитие MC у человека обусловлено многими факторами, а не только изменением метаболического действия лептина, и патогенез MC как такового на этой модели, как и на большинстве других, оценивать неправомерно.

Спонтанно-гипертензивные крысы с ожирением (SHROB)

Крысы SHR — хорошо известная модель артериальной гипертензии. У крыс SHR с ожирением (SHROB) так же, как и у крыс ZDF, имеется мутация гена рецептора лептина *fa^k*, приводящая к нарушению передачи сигнала через рецептор. SHROB также известны как крысы Колецкого, так как эта линия была описана в 1973 году группой под руководством S. Koletsky [24]. Животные отличаются повышенным потреблением пищи и к 5-й неделе

жизни уже имеют избыточный вес, а к 7–12 месяцам самцы весят около 750–1000 г [25].

Для этой модели характерно развитие дислипидемии со значимым повышением уровня ТГ и умеренным повышением общего ХС. В возрасте около 3 месяцев у животных развивается артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление составляет более 150 мм рт. ст. с последующим нарастанием в течение всей жизни [26]. С течением времени также характерно развитие атеросклеротического поражения артерий и нарушение работы почек, в связи с чем продолжительность жизни составляет не более 1 года [27].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность присутствуют у всех животных и ассоциированы с нормальным или умеренно повышенным уровнем гликемии натощак. При этом нарушение толерантности к глюкозе выявлено во многих исследованиях [28, 29]. Существует также подвид крыс Колецкого — SHR/N-ср, у которых развивается выраженная гипергликемия [30]. Таким образом, данная модель является весьма полезной при изучении нарушений липидного обмена при МС и артериальной гипертензии.

Мыши db/db (C57BL/KsJ-db/db) и ob/ob (C57BL/6J-ob/ob)

Линия мышей *db/db* характеризуется дефектом рецептора лептина и быстро нарастающей с течением времени инсулинорезистентностью. У мышей с *ob* мутацией нарушена выработка самого лептина, и лечение таких животных лептином уменьшает выраженность инсулинорезистентности, снижает потребление пищи и предотвращает развитие СД2 [31]. Обе модели отличаются гиперфагией и относительно более высоким весом в возрасте 15 недель.

Уровень гликемии на 5-й неделе жизни у животных *db/db* существенно не отличается от мышей дикого типа, но в дальнейшем прогрессивно повышается и достигает значимых различий к 7-й неделе жизни [32]. В то же время у мышей *ob/ob* уровень гликемии сохраняется на довольно низком уровне дольше и достигает значимого повышения к 15-й неделе. Причина более выраженного СД у мышей *db* неясна. И у тех, и у других животных отмечается дислипидемия с повышением уровня ТГ и общего ХС [33]. Обе линии животных являются хорошей моделью МС с ожирением и СД2, но без артериальной гипертензии.

Крысы Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)

Патологические изменения у этих крыс связаны с нарушением работы рецептора холецистокинина, контролирующего потребление пищи. У OLETF крыс имеет место гиперфагия и с течением времени

развивается ожирение [34]. В возрасте 18 недель у животных развивается гипергликемия, к 8 неделям отмечается повышение уровня ТГ при нормальных значениях общего ХС [35]. Артериальное давление у крыс OLETF несколько выше, чем у контрольных животных, уже после 14-й недели [36]. В этой модели примечательной является еще более выраженная, чем в остальных, зависимость развития патологических изменений от пола животного. Кастрация самцов значительно снижает риск развития СД2, а терапия тестостероном восстанавливает проявления заболевания [37].

Крысы Goto-Kakizaki (GK)

Крысы GK были получены путем длительной селекции по признаку гипергликемии из крыс Wistar. Эти животные характеризуются гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемией, но не отличаются повышенным весом [38, 39]. Уже при рождении у этих животных выявляется снижение массы бета-клеток, и с возрастом этот дефект лишь нарастает [40].

В исследованиях эта модель чаще всего используется для изучения СД2 и его осложнений. Для крыс GK характерно развитие ассоциированных с гипергликемией нарушений функции почек [41], периферической полинейропатии [42], изменений на глазном дне [43]. Кроме того, со временем зафиксировано появление и эндотелиальной дисфункции [44]. При этом артериальное давление остается в пределах нормы [45].

Таким образом, данная модель более приемлема для изучения СД2 и его осложнений, но не реализует в полной мере изменений, характерных для МС.

Крысы Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW)

Эта линия крыс с МС была получена относительно недавно, в 1995 году, и представляет собой полигенную модель, что приближает ее к характеристикам МС у людей. Эти животные характеризуются гиперфагией и ожирением. С возрастом у этих животных развивается гиперинсулинемия, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия с преимущественным повышением уровня ТГ и умеренная артериальная гипертензия [46, 47]. Признаки МС у этих животных появляются в возрасте 8–10 недель.

Моделирование метаболического синдрома с помощью внешних воздействий

Из химических агентов, используемых для моделирования нарушений углеводного обмена, наиболее распространены аллоксан и стрептозотозин. Широко известно, что они используются для моделирования сахарного диабета с абсолютной инсулиновой недостаточностью, аналогичного СД

1-го типа (СД1) у людей [48]. При этом было установлено, что применение стрептозотоцина в малых дозах у новорожденных крыс может индуцировать умеренную гипергликемию, инсулинорезистентность и снижение уровня ЛПВП, но без ожирения [49–51]. Таким образом, данная модель не может считаться адекватной моделью МС и чаще используется для изучения СД2.

В то же время сочетание введения небольших доз стрептозотоцина с коррекцией диеты дает более приемлемый результат. Некоторыми исследователями используются протоколы эксперимента, в которых животным дается высококалорийная (высокожировая, с повышенным содержанием фруктозы) диета в комбинации с введением стрептозотоцина в малых дозах [52, 53].

Хорошо известны также методики моделирования МС при помощи изолированной коррекции диеты. У многих животных на фоне высококалорийного питания развиваются все признаки МС, что очень близко к процессу развития МС у людей. Стандартный корм для грызунов содержит около 10 % жира, в то время как высокожировая диета может содержать его от 30 % и более. Высокожировые диеты используются уже не одно десятилетие и доказали свою эффективность [54]. Добавление животных жиров значительно более эффективно для индукции метаболических нарушений по сравнению с растительными жирами [55]. При этом, согласно данным последних лет, растительный жир (оливковое масло) также способен вызывать значимое ожирение и инсулинорезистентность у грызунов [56].

Кроме того, разработаны методики моделирования МС с добавлением в корм животных углеводов. Основными в этом случае являются диеты, обогащенные фруктозой и сахарозой (основной источник фруктозы). На фоне диеты, обогащенной фруктозой, у грызунов развивается инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, повышение артериального давления [57].

В последние годы всё большее распространение приобретает комбинированная высокожировая диета с повышенным содержанием углеводов. Такая диета наиболее приближена к питанию современного человека и считается максимально адекватной для моделирования МС. В качестве углеводов чаще всего используют сахарозу или чистую фруктозу, в качестве жиров — свиной жир, оливковое или кокосовое масло. При использовании такого питания у животных развиваются все признаки МС [58, 59].

В случае индукции МС с помощью коррекции диеты основной сложностью является выбор исходной линии животных. У большинства грызунов

на фоне высокожировой диеты или добавления избытка углеводов развивается ожирение, но не все подвержены дальнейшему развитию МС. Наиболее часто используются крысы Wistar и Sprague-Dawley. При этом не у всех животных Sprague-Dawley на фоне высокожировой диеты развивается МС (около 32 %) [60]. В таком случае, как, впрочем, и в остальных, весьма важным становится отслеживание метаболических нарушений, развивающихся у животных с течением времени.

Интересными моделями МС можно считать песчаную крысу (*Psammomys obesus*) и нилотскую травяную мышь (*Arvicanthis niloticus*), в естественных условиях питающихся вегетарианской низкокалорийной диетой. В лабораторных условиях при высококалорийном питании у этих животных развивается ожирение, инсулинорезистентность и гипергликемия [61, 62]. При добавлении в рацион этих животных жиров у них также развиваются гиперлипидемия и атеросклероз [63]. Эти модели весьма близки к МС у людей, учитывая, что исходные слабо выраженные нарушения (инсулинорезистентность) усиливаются путем изменения питания.

Таким образом, к настоящему моменту разработано большое количество экспериментальных моделей МС, способных удовлетворить требованию большинства исследований. При этом остаются и некоторые сложности, основная из которых — то, что практически ни одна модель не может быть на 100 % экстраполирована на человека, и каждая имеет свои особенности, способные повлиять на конечный результат исследования. Все модели МС не являются абсолютно стабильными и требуют тщательного отслеживания метаболических показателей с течением времени.

В заключение следует отметить, что выбор приемлемой модели является одним из основополагающих моментов в выполнении любого экспериментального исследования, в особенности связанного с изучением МС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37, № 12. — P. 1595–1607.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
3. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 8, № 3. — P. 407–412.

4. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 4. — P. 683–689.
5. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? // *Digest. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, № 5. — P. 320–330.
6. Ferdinand K.C., Rodriguez F., Nasser S.A. Cardiorenal metabolic syndrome and cardiometabolic risks in minority populations // *Cardiorenal. Med.* — 2014. — Vol. 4, № 1. — P. 1–11.
7. Extermann M. Metabolic syndrome and cancer: from bedside to bench and back // *Interdiscip. Top. Gerontol.* — 2013. — Vol. 38. — P. 49–60.
8. Rees D.A., Alcolado J.C. Animal models of diabetes mellitus // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22, № 4. — P. 359–370.
9. Zucker L.M. Hereditary obesity in the rat associated with hyperlipemia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1965. — Vol. 131, № 1. — P. 447–458.
10. White D.W., Wang D.W., Chua S.C. Jr. et al. Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln → Pro extracellular domain fatty mutation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1997. — Vol. 94, № 20. — P. 10657–10662.
11. Hardie L.J., Rayner D.V., Holmes S. et al. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 223, № 3. — P. 660–665.
12. Cleary M.P., Vasselli J.R., Greenwood M.R. Development of obesity in Zucker obese (fa/fa) rat in absence of hyperphagia // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 238, № 3. — P. 284–292.
13. Cushman S.W., Zarnowski M.J., Franzusoff A.J. et al. Alterations in glucose metabolism and its stimulation by insulin in isolated adipose cells during the development of genetic obesity in the Zucker fatty rat // *Metabolism*. — 1978. — Vol. 27, № 12. — P. 1930–1940.
14. Shino A., Matsuo T., Iwatsuka H. et al. Structural changes of pancreatic islets in genetically obese rats // *Diabetologia*. — 1973. — Vol. 9, № 5. — P. 413–421.
15. Pick A., Clark J., Kubstrup C. et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, № 3. — P. 358–364.
16. Peterson R.G., Shaw W.N., Neel M. et al. Zucker diabetic fatty rat as a model for non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Ilar. J.* — 1990. — Vol. 32, № 3. — P. 16–19.
17. Mizuno M., Sada T., Kato M. et al. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of type 2 diabetes // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25, № 2. — P. 271–278.
18. Clark J.B., Palmer C.J., Shaw W.N. The diabetic Zucker fatty rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1983. — Vol. 173, № 1. — P. 68–75.
19. Sparks J.D., Phung T.L., Bolognino M. et al. Lipoprotein alterations in 10- and 20-week-old Zucker diabetic fatty rats: hyperinsulinemic versus insulinopenic hyperglycemia // *Metabolism*. — 1998. — Vol. 47, № 11. — P. 1315–1324.
20. Liao W., Angelin B., Rudling M. Lipoprotein metabolism in the fat Zucker rat: reduced basal expression but normal regulation of hepatic low density lipoprotein receptors // *Endocrinology*. — 1997. — Vol. 138, № 8. — P. 3276–3282.
21. Lash J.M., Sherman W.M., Hamlin R.L. Capillary basement membrane thickness and capillary density in sedentary and trained obese Zucker rats // *Diabetes*. — 1989. — Vol. 38, № 7. — P. 854–860.
22. Suzaki Y., Ozawa Y., Kobori H. Intrarenal oxidative stress and augmented angiotensinogen are precedent to renal injury in Zucker diabetic fatty rats. // *Int. J. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 3, № 1. — P. 40–46.
23. Kurtz T.W., Morris R.C., Pershadsingh H.A. The Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension // *Hypertension*. — 1989. — Vol. 13, № 6. — P. 896–901.
24. Koletsky S. Obese spontaneously hypertensive rats — a model for study of atherosclerosis // *Exp. Mol. Pathol.* — 1973. — Vol. 19, № 1. — P. 53–60.
25. Aleixandre de Artiñano A., Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 102, № 9. — P. 1246–1253.
26. Ernberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E. Molecular pathology in the obese spontaneous hypertensive Koletsky rat: a model of syndrome X // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 892. — P. 272–288.
27. Koletsky S. Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats // *Am. J. Pathol.* — 1975. — Vol. 80, № 1. — P. 129–142.
28. Ernberger P., Koletsky R.J., Kline D.D. et al. The SHROB model of syndrome X: effects of excess dietary sucrose // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 892. — P. 315–318.
29. Koletsky R.J., Velliquette R.A., Ernberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1009. — P. 251–261.
30. Michaelis O.E., Ellwood K.C., Judge J.M. et al. Effect of dietary sucrose on the SHR/N-corpulent rat: a new model for insulin-independent diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984. — Vol. 39, № 4. — P. 612–618.
31. Friedman J.M. Leptin and the regulation of body weight // *Keio. J. Med.* — 2011. — Vol. 60, № 1. — P. 1–9.
32. Chan T.M., Young K.M., Hutson N.J. et al. Hepatic metabolism of genetically diabetic (db/db) mice. I. Carbohydrate metabolism // *Am. J. Physiol.* — 1975. — Vol. 229, № 6. — P. 1702–1712.
33. Nishina P.M., Lowe S., Wang J. et al. Characterization of plasma lipids in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow // *Metabolism*. — 1994. — Vol. 43, № 5. — P. 549–553.
34. Moran T.H., Bi S. Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 361, № 1471. — P. 1211–1218.
35. Kawano K., Hirashima T., Mori S. et al. OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) rat: a new NIDDM rat strain // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1994. — Vol. 24, Suppl. — P. S317–320.
36. Yagi K., Kim S., Wanibuchi H. et al. Characteristics of diabetes, blood pressure, and cardiac and renal complications in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 728–735.
37. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 437 с. / Cronenberg G.M., Melmed Sh., Polonsky K.S. et al. Endocrinology according to Williams. Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism disorders. — Moscow, Read Elsevier, 2010. — 437 p. [Russian].
38. Bisbis S., Bailbe D., Tormo M.A. et al. Insulin resistance in the GK rat: decreased receptor number but normal kinase activity in liver // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 265, № 5, Pt. 1. — P. 807–813.
39. Akiyama S., Katsumata S., Suzuki K. et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2009. — Vol. 73, № 12. — P. 2779–2782.

40. Miralles F., Portha B. Early development of beta-cells is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, Suppl. 1. — P. S84–S88.
41. Janssen U., Phillips A.O., Floege J. Rodent models of nephropathy associated with type II diabetes // *J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 12, № 3. — P. 159–172.
42. Murakawa Y., Zhang W., Pierson C.R. et al. Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK rat causes peripheral neuropathy // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2002. — Vol. 18, № 6. — P. 473–483.
43. Sone H., Kawakami Y., Okuda Y. et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40, № 6. — P. 726–730.
44. Gupte S., Labinsky N., Gupte R. et al. Role of NAD(P)H oxidase in superoxide generation and endothelial dysfunction in Goto-Kakizaki (GK) rats as a model of nonobese NIDDM // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, № 7. — e11800.
45. Schrijvers B.F., De Vriese A.S., van de Voorde J. et al. Long-term renal changes in the Goto-Kakizaki rat, a model of lean type 2 diabetes // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 5. — P. 1092–1097.
46. van den Brandt J., Kovács P., Klöting I. Features of the metabolic syndrome in the spontaneously hypertriglyceridemic Wistar Ottawa Karlsburg W (RT1u Haplotype) rat // *Metabolism*. — 2000. — Vol. 49, № 9. — P. 1140–1144.
47. van den Brandt J., Kovacs P., Klöting I. Metabolic syndrome and aging in Wistar Ottawa Karlsburg W rats // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26, № 4. — P. 573–576.
48. Galagudza M.M., Nekrasova M.K., Syrenskii A.V. et al. Resistance of the myocardium to ischemia and the efficacy of ischemic preconditioning in experimental diabetes mellitus // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2007. — Vol. 37, № 5. — P. 489–493.
49. Sinzato Y.K., Lima P.H., de Campos K.E. et al. Neonatally-induced diabetes: lipid profile outcomes and oxidative stress status in adult rats // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2009. — Vol. 55, № 4. — P. 384–388.
50. Кравчук Е.Н., Гринёва Е.Н., Галагудза М.М., Костарева А.А., Байрамов А.А. Роль АМФ-активируемой протеинкиназы в изменении устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению под действием метформина при сахарном диабете типа 2 // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 206–212. / Kravchuk E.N., Grineva E.N., Galagoudza M.M., Kostareva A.A., Bairamov A.A. The role of AMP-activated protein kinase in myocardial tolerance to ischemia and reperfusion injury in type 2 diabetes mellitus and its relation to metformin therapy // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 206–212 [Russian].
51. Kravchuk E., Grineva E., Bairamov A. et al. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II // *Exp. Diabetes Res.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 907496.
52. Menard S.L., Croteau E., Sarrhini O. et al. Abnormal in vivo myocardial energy substrate uptake in diet-induced type 2 diabetic cardiomyopathy in rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 298, № 5. — P. 1049–1057.
53. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides // *Biol. Pharm. Bull.* — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 1511–1516.
54. Wilkes J.J., Bonen A., Bell R.C. A modified high-fat diet induces insulin resistance in rat skeletal muscle but not adipocytes // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, № 4, Pt. 1. — P. 679–686.
55. Wang H., Storlien L.H., Huang X.F. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282, № 6. — P. 1352–1359.
56. Buettner R., Parhofer K.G., Woenckhaus M. et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types // *J. Mol. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 36, № 3. — P. 485–501.
57. Lê K.A., Tappy L. Metabolic effects of fructose // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2006. — Vol. 9, № 4. — P. 469–475.
58. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 611–624.
59. Poudyal H., Campbell F., Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats // *J. Nutr.* — 2010. — Vol. 140, № 5. — P. 946–953.
60. Fellman L., Nascimento A.R., Tibirica E. et al. Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome // *Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 137, № 3. — P. 331–340.
61. Ziv E., Shafir E., Kalman R., Galer S., Bar-On H. Changing pattern of prevalence of insulin resistance in Psammomys obesus, a model of nutritionally induced type 2 diabetes // *Metabolism*. — 1999. — Vol. 48, № 12. — P. 1549–1554.
62. Chaabo F., Pronczuk A., Maslova E., Hayes K. Nutritional correlates and dynamics of diabetes in the Nile rat (*Arvicanthis niloticus*): a novel model for diet-induced type 2 diabetes and the metabolic syndrome // *Nutr. Metab.* — 2010. — Vol. 7. — P. 29.
63. Marquie G., Hadjiisky P., Arnaud O., Duhault J. Development of macroangiopathy in sand rats (*Psammomys obesus*), an animal model of non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of gliclazide // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, № 6A. — P. 55–61.

Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия

О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, Г.Т. Иванова², А.Г. Кучер¹,
Н.В. Швед¹, М.И. Зарайский¹, И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Береснева О.Н. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) клинической физиологии почек научно-исследовательского института (НИИ) нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Парастаева М.М. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической физиологии почек НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Иванова Г.Т. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Кучер А.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Швед Н.В. — аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Зарайский М.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Каюков И.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ клинической физиологии почек НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Смирнов А.В. — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Контактная информация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7(812)346–39–26. E-mail: beresnevaolga@list.ru (Береснева Ольга Николаевна).

Резюме

Целью настоящего исследования стало изучение влияния рационов питания с разным содержанием поваренной соли на уровень артериального давления (АД) и процессы ремоделирования миокарда в связи с изменениями уровня экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB (NF κB) в миокарде у крыс. **Материалы и методы.** Исследовано две группы крыс-самцов линии Wistar, получавших пищевой рацион с нормальным (0,34 %; $n = 8$) и высоким (8,0 %; $n = 8$) содержанием NaCl в течение 2 месяцев. Оценивались АД, концентрации в сыворотке крови: мочевины, креатинина, натрия; в моче — креатинина, белка и натрия. Рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), проводилось морфологическое светооптическое исследование миокарда, включая количественную морфометрию. В ткани сердца исследовался относительный уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB . **Результаты.** Содержание животных на рационе с большим количеством поваренной соли приводило к существенному нарастанию диуреза и концентрации натрия в моче. Величины АД и ИММЛЖ под влиянием высокого содержания соли существенно не изменялись. У животных с высоким потреблением NaCl развивались изменения в миокарде, выражающиеся в гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов. Кроме того, высокое потребление хлорида натрия приводило к развитию значительного периваскулярного фиброза, выраженному ангиоспазму, увеличению толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизации гладкомышечных клеток и формированию перивазального склероза. Уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда животных, питавшихся кормом с высоким содержанием поваренной соли, оказался в 3,4 раза выше, чем у крыс, получавших низкосолевого рацион. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что высокое потребление хлорида натрия может приводить к активизации процессов ремоделирования миокарда независимо от изменения АД.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гипертрофия миокарда, хлорид натрия, нуклеарный фактор транскрипции κB .

Changes of cardiovascular system in rats associated with high intake of sodium chloride

O.N. Beresneva¹, M.M. Parastaeva¹, G.T. Ivanova², A.G. Kucher¹,
N.V. Shwed¹, I.J. Zaraysky¹, I.G. Kayukov¹, A.V. Smirnov¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² Institution of Physiology named after I.P. Pavlov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6/8 L. Tolstoy street, St Petersburg, Russia, 197022. Phone: + 7(812)346–39–26. E-mail: beresnevaolga@list.ru (Olga N. Beresneva, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Kidney Clinical Physiology in the Nephrology Institute of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg).

Abstract

Objective. The aim of the research was to study the influence of diet with different contents of NaCl on the level of arterial blood pressure (BP), processes of myocardial remodeling in response to changes in nuclear transcription factor κ B (NF κ B) expression in the myocardium in rats. **Design and methods.** Two groups of male Wistar rats have received a diet with normal (0,34 %; n = 8) and high (8,0 %; n = 8) content of NaCl for 2 months. BP was measured; urea, creatinine and sodium levels in blood serum and creatinine, protein and sodium levels in the urine were determined. The cardiac left ventricular mass index (LVMI) was calculated, morphological study of myocardium (lightoptical microscopy), including quantitative morphometry was carried out. The relative expression level of the NF κ B gene was assessed in heart. **Results.** The high-salt diet resulted in a significant increase of diuresis and sodium concentration in the urine. High diet levels of NaCl did not affect significantly BP and LVMI. However, there were changes in the myocardium structure in the high-salt diet group, including myocardium hypertrophy and hyperplasia of cardiomyocytes, perivascular fibrosis, angiospasm, increased thickness of the artery walls due to smooth muscle cells hypertrophy, their vacuolization, and vascular sclerosis. There was a 3,4-fold increase in NF κ B gene expression level in myocardium in the high-salt group compared to the low-salt group. **Conclusions.** Our findings suggest that the high consumption of sodium chloride can cause myocardial remodeling regardless of changes in BP.

Key words: cardio-vascular system, myocardial hypertrophy, sodium chloride, nuclear transcription factor κ B.

Статья поступила в редакцию 30.05.14 и принята к печати 05.07.14.

Введение

Несмотря на имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные, вопрос о механизмах влияния высокого содержания хлорида натрия в рационе на состояние сердечно-сосудистой системы и почек остается открытым. В настоящее время нет сомнений в том, что ограничение потребления поваренной соли ассоциировано с отчетливым уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. В то же время радикальное ограничение натрия в рационе может приводить к целому ряду негативных последствий [2].

Особый интерес вызывают представления о том, что рацион с высоким содержанием поваренной соли является независимым фактором развития ремоделирования органов, не ассоциированным с существенным ростом артериального давления (АД). При этом отдельные индивидуумы по-разному реагируют на повышение поступления хлорида натрия с пищей. Существенно, что значительная часть лиц с нормальным уровнем АД (около 25 %) при повышении потребления поваренной соли («сольчувствительные нормотоники») имеют более

высокий риск развития не только артериальной гипертензии (АГ), но и кумулятивной смертности, показатель которой близок к отмечающемуся у пациентов с устойчивой АГ. Несмотря на длительное изучение, проблема солевой чувствительности и солевой нагрузки остается не решенной окончательно, поскольку противоречивы представления не только о механизмах развития данного состояния, но даже об его определении и критериях [3].

Традиционно считалось, что увеличение потребления соли способствует задержке воды и экспансии объема внеклеточной жидкости, что содействует развитию АГ по объем-зависимому пути. Однако в последние годы в клинике и эксперименте было получено немало новых данных, существенно меняющих представления о механизмах развития кардиоваскулярных (в том числе АГ) и почечных повреждений при повышенном потреблении соли. Кратко их можно сформулировать в терминах прямой «токсичности» хлорида натрия на некоторые органы и ткани. Такой «токсический» эффект NaCl в конечном итоге приводит к ремоделированию компонентов микроциркуляторного русла. Данный

механизм реализуется за счет активации различных пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых в той или иной мере ассоциированы или контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. При этом нарастание резистивности мелких сосудов кожи может стать одной из причин, способствующих росту АД, вне зависимости от экспансии объема [3, 4]. Тем не менее многие вопросы о конкретных путях воздействия высокого потребления хлорида натрия на состояние гемодинамики и ремоделирование сердца остаются открытыми.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния рационов питания с разным содержанием поваренной соли на уровни АД и ремоделирование сердца в связи с изменениями уровня экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB ($\text{NF}\kappa\text{B}$) в миокарде у крыс.

Материалы и методы

Работа выполнена на взрослых крысах-самцах линии Wistar (питомник «Колтуши» Российской академии наук). Исследовано две группы лабораторных животных. Первая включала 8 интактных крыс-самцов, получавших стандартный пищевой рацион (0,34 % NaCl) в течение 2 месяцев. Вторая состояла из 8 аналогичных животных, получавших в течение того же срока рацион с высоким (8,0 %) содержанием NaCl. По содержанию белков, жиров и углеводов диеты были идентичными. Доступ к воде был свободным.

Регистрация артериального давления

Перед началом эксперимента и за сутки до его окончания у бодрствующих крыс осуществляли измерение системного АД манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «EN-ЕМА» (Швеция). Уровень АД у животного соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы выполнялись 4–5 замеров АД и рассчитывалось среднее значение трех последних измерений. Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Все исследования проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными и с разрешения Этического комитета ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Биохимические исследования

Перед выведением из эксперимента у животных, находящихся в метаболических камерах, собирали мочу в течение суток и регистрировали ее объем (V, мл/сут). Во время выведения из эксперимента у крыс выполняли забор образцов крови. С помощью стандартных лабораторных анализаторов в сыворотке крови измеряли концентрации мочевины (Sur, ммоль/л), креатинина (Scr, ммоль/л), натрия (SNa, ммоль/л); в моче — креатинина (Ucr, ммоль/л), белка (UP, г/л) и натрия (UNa, ммоль/л).

Оценка индекса гипертрофии

После выведения из эксперимента у животных всех исследуемых групп извлекали сердце и определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, мг). Поскольку масса органа имеет значимую вероятностную зависимость от степени его гипертрофии, для оценки последней использовали принятую в экспериментальной кардиологии формулу расчета индекса ММЛЖ (ИММЛЖ, мг/г), равную отношению ММЛЖ к массе тела [5].

Исследование экспрессии гена $\text{NF}\kappa\text{B}$

В качестве основного материала для исследования использовался участок ткани миокарда крыс. Забор материала производился в стерильных условиях в пластиковые автоклавированные микропробирки «Эппендорф» емкостью 1,5 мл, с добавлением 0,2 мл 0,1 М раствора EDTA. Далее материал гомогенизировался с помощью одно-разовых лезвий до кашицеобразного состояния. Полученный материал отмывался в TE и PBS буферах и использовался для выделения тотальной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Тотальная РНК выделялась фенол-хлороформным методом, с помощью набора «РИБО-золь-А» («АмплиСенс», Россия), согласно прилагаемой инструкции. Приготовление комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) проводили с помощью реакции обратной транскрипции (набор «РЕВЕРТА-L-100», «АмплиСенс», Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров с использованием обратной транскриптазы M-MLV. Данный протокол позволил использовать полученную кДНК как единую мишень для последующих амплификаций. Реакция амплификации (RealTimePCR-протокол) и детекция результатов проводилась с использованием прибора ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Для каждой пробы ставились по две отдельные реакции — для гена $\text{NF}\kappa\text{Bp}65$ и гена GAPDH соответственно. Для проведения анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР-анализа) использовалась реакционная смесь

фирмы «Синтол» (Россия) с интеркалирующим красителем SYBRGREEN. Состав реакционной смеси в конечном объеме 25 мкл был следующий: 2,5 мкл $10 \times$ реакционного буфера, 2,5 мкл $MgCl_2$ (25 мМ), 2,5 мкл смеси нуклеотидов трифосфатов (2,5 мМ), пара праймеров по 10 пмоль/мкл каждого, 0,2 мкл раствора Taq-полимеразы 5 Ед/мкл и 4 мкл кДНК. Праймеры были синтезированы в научно-производственной фирме «ЛИТЕХ» (Москва, Россия). Последовательности используемых праймеров были следующие:

Nfkbp65F: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3;
Nfkbp65R: -TGTCAGTAGGCGAGTTATAGC-3;
GAPDH-F: 5-TGGAAATCCCATCACCATCT-3;
GAPDH-R: -GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (H_2O вместо кДНК). Типовая программа амплификации состояла из начальной денатурации — $95^\circ C$ (300 секунд) и 35 циклов ($95^\circ C$ — 15 секунд, $61^\circ C$ — 40 секунд). Учет результатов проводился прибором автоматически в режиме «качественный логарифмический обсчет». Вычисление относительного уровня экспрессии гена NFB проводилось по полуколичественному протоколу методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Гистологические исследования

Для патогистологического и иммуноморфологического исследований фрагменты миокарда каждого животного фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4-процентном забуференном PBS растворе ПФА, pH 7,4, в течение 24 часов, при комнатной температуре. После

стандартной обработки тканевых фрагментов (обезжиривание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрашивались гематоксилин/эозином и пирюфуксином по ван Гизону. Изучение патоморфологических изменений проводилось светооптически. Выраженность патогистологических изменений оценивалась с помощью количественной морфометрии в программе VideoTest 5.2.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Все результаты представлены как среднее $\pm$ ошибка средней. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для непарных сравнений. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Потребление в течение 2 месяцев диеты с высоким содержанием NaCl не вызвало статистически значимого подъема уровня АД у животных, содержащихся на высокосолевого диете, по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Концентрации мочевины, креатинина, натрия в сыворотке крови исследуемых групп животных также существенно не различались (табл. 1). Напротив, объем мочи и особенно концентрация в ней натрия к концу эксперимента у животных группы 2 были намного больше, чем у крыс группы 1 (табл. 1). Мочевая концентрация креатинина у животных, получавших рацион с 8-процентным содержанием поваренной соли, отчетливо снижалась. Заметного влияния высокого потребления NaCl на выраженность протеинурии не зарегистрировано.

Таблица 1

ИЗУЧЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ В КОНЦЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели $X \pm m$	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	p
АД, мм рт. ст.	$130,0 \pm 5,0$	$135,0 \pm 5,0$	$> 0,05$
Масса крысы, г	$358,0 \pm 11,5$	$324,7 \pm 14,6$	$= 0,096$
ММЛЖ, мг	$820,7 \pm 24,0$	$746,7 \pm 30,0$	$= 0,077$
ИММЛЖ, мг/г	$2,30 \pm 0,04$	$2,31 \pm 0,07$	$> 0,05$
Scr, ммоль/л	$0,044 \pm 0,01$	$0,038 \pm 0,04$	$> 0,05$
SNa, ммоль/л	$143,8 \pm 1,2$	$144,1 \pm 1,0$	$> 0,05$
Sur, ммоль/л	$6,2 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,8$	$> 0,05$
V, мл/сут	$7,0 \pm 0,5$	$8,9 \pm 1,0$	$< 0,05$
UNa, ммоль/л	$86,26 \pm 1,0$	$401,5 \pm 60,21$	$< 0,001$
Ucr, ммоль/л	$13,04 \pm 2,16$	$8,0 \pm 1,8$	$< 0,01$
UP, г/л	$0,88 \pm 0,17$	$0,61 \pm 0,24$	$> 0,05$

Примечание: АД — артериальное давление; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика морфологических изменений кардиомиоцитов.
А — низкосолевая диета (контроль),
Б — высокосолевая диета. Окраска гематоксилин/эозин $\times 100$

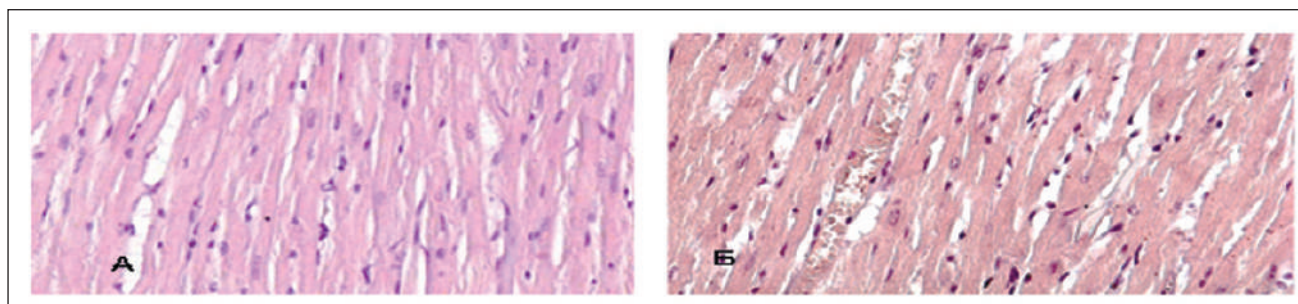


Рисунок 2. Сравнительная характеристика морфологических изменений сосудов.
А — низкосолевая диета (контроль),
Б — высокосолевая диета. Окраска пicroфуксином по ван Гизону $\times 200$

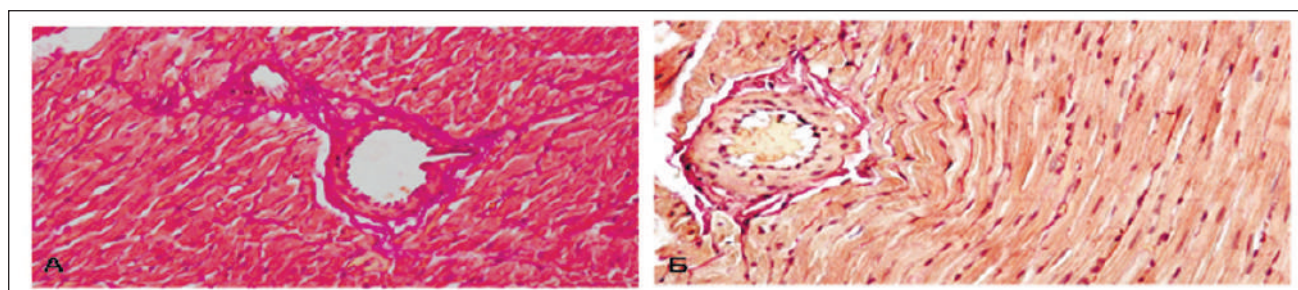


Рисунок 3. Уровень относительной экспрессии гена NFκB в миокарде экспериментальных животных (80 — группа 1, 81 — группа 2)

Номер крысы								Средние величины		Относительный уровень экспрессии гена	
	80 1	80 2	80 3	80 4	80 5	80 6	80 7	80,0		ΔΔCt	80/81
NFκBp65	31,0	32,6	33,1	31,6		34,4	31,9	32,4		1,8	0,3
GAPDH	31,4	31,5	29,2	25,6	26,2	29,3	26,1	28,5			
	81 1	81 2	81 3	81 4	81 5	81 6		81,0			81/80
NFκBp65	30,0	33,7	31,6	32,3	33,8	32,3		32,3		-1,8	3,4
GAPDH	32,1	26,0	33,2	31,7	29,1	28,4		30,1			

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ МОРФОМЕТРИИ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ НА РАЦИОНАХ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ

Показатели $X \pm m$	Группы		
	Группа 1	Группа 2	P
Толщина КМЦ, мкм	$11,07 \pm 0,4$	$14,1 \pm 0,3$	$< 0,001$
Площадь ядра, мкм ²	$36,2 \pm 2,3$	$44,3 \pm 1,7$	$< 0,02$
Длина ядра, мкм	$12,6 \pm 0,6$	$15,0 \pm 0,6$	$< 0,02$
Толщина ядра, мкм	$3,7 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$	нз

Примечание: КМЦ — кардиомиоцит; нз — различия статистически незначимы.

Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах сравнения существенно не различались (табл. 1). В то же время в ходе морфологических исследований миокарда крыс, получавших разное количество соли, были выявлены отчетливые различия. Содержание животных на высокосолевого рациона приводило к появлению полиморфизма ядер и гипертрофии кардиомиоцитов, потере поперечной исчерченности, белковой дистрофии и глыбчатому распаду в цитоплазме мышечных волокон. Наблюдался умеренный межмышечный отек (рис. 1). В контрольной группе в срезах миокарда наблюдался умеренный периваскулярный фиброз (по-видимому, вследствие того, что в исследование были включены взрослые крысы). Повышение содержания соли в рационе приводило к резкому нарастанию периваскулярного фиброза и развитию выраженного ангиоспазма на фоне уже упомянутой гипертрофии кардиомиоцитов (рис. 1).

Содержание экспериментальных животных на высокосолевого рациона вызывало также увеличение толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизацию гладкомышечных клеток и формирование периваскулярного склероза (рис. 2).

Результаты количественной морфометрии выявили, что содержание животных на рационе со значительным количеством NaCl приводит к нарастанию толщины кардиомиоцита, площади и длины ядра клеток миокарда (табл. 2).

Наконец, уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда животных, питавшихся кормом с высоким содержанием поваренной соли, оказался в 3,4 раза выше, чем у крыс, получавших низкосолевого рацион (рис. 3).

Обсуждение

Некоторые результаты, полученные в нашей работе, оказались довольно неожиданными. Мы не обнаружили существенного роста АД у крыс, находящихся на высокосолевого рационе в течение 2 месяцев эксперимента. Значительное потребление поваренной соли резко увеличивало почечную экскрецию натрия (табл. 1) — по-видимому, в основном за счет торможения тубулярной реабсорбции данного катиона, без отчетливого развития элементов осмотического солевого диуреза. Объем мочи у животных возрастал немногим более чем в 1,2 раза, тогда как UNa — почти в 5 раз (табл. 1). На высокосолевого диете, скорее всего, заметно не менялась и интенсивность гломерулярной фильтрации (некоторое нарастание диуреза при сравнительно небольшом снижении Ucr) (табл. 1). Так или иначе, крысы линии Wistar обладают высокой способностью

к выведению избытка поваренной соли, и за время эксперимента у них, по-видимому, не происходит существенной экспансии объема крови, которая могла бы послужить одной из причин роста АД.

Не срабатывал в данной ситуации и один из других возможных механизмов роста АД, ассоциированный с высоким потреблением хлорида натрия (рост периферического сосудистого сопротивления, связанный с ремоделированием лимфокапиллярной сети, прежде всего кожи). Дело может быть в том, что нарастание интерстициальной тоничности побуждает инфильтрирующие макрофаги к экспрессии TonEBP — фактора транскрипции, который повышает продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста C (VEGF-C). При повышенном потреблении соли также была обнаружена активация эндотелиальной формы NO синтазы (NOS3), которая частично опосредуется трансформирующим фактором роста бета ($\text{TGF-}\beta$). Данный механизм рассматривается как компенсаторный, цель его — создать дополнительный резервуар для депонирования ионов натрия и таким образом предотвратить экспансию объема. Кроме того, активация NOS3 способствует генерации оксида азота, возможно, противодействуя росту АД. Нарушениями в работе данного механизма по крайней мере частично пытаются объяснить появление сольчувствительной АГ [3, 4]. Можно предположить, что этот и подобные ему компенсаторные механизмы у исследованных нами лабораторных животных действуют достаточно надежно, что и препятствует появлению у них АГ, несмотря на длительное значительное потребление поваренной соли.

В то же время сердечно-сосудистая система не осталась безразличной к высокосолевого рациону. Индексы, характеризующие ММЛЖ по отношению к массе тела, в обеих группах оказались сравнимыми. При этом результаты морфологических исследований, в том числе количественной морфометрии, дают основания полагать, что в миокарде крыс, потреблявших рацион с 8-процентным содержанием хлорида натрия, имеются отчетливые проявления гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов (табл. 2, рис. 1). При этом у животных данной группы имело место отчетливое нарастание экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда (рис. 3). Все эти данные вместе дают основания предполагать, что содержание нормотензивных крыс Wistar на рационе с высоким содержанием хлорида натрия приводит к своеобразному профилю ремоделирования миокарда, который не определяется исключительно нарастанием АД. Интересно, что в данном случае рост мышечной ткани сердца должен чем-то компенсироваться

(сокращением жировой или соединительной ткани?), но ответа на данный вопрос пока нет. Не исключено, что при этом ремоделировании подвергаются и мелкие сосуды миокарда (рис. 2), что может в дальнейшем усугублять поражение сердца. Возможно, эти изменения связаны с активацией NFκB-ассоциированных сигнальных путей. Однако их роль в таком типе ремоделирования миокарда требует дальнейших исследований.

Выводы

Результаты нашего исследования указывают на то, что содержание крыс линии Wistar на высоко-солевом рационе в течение 2 месяцев не приводит к значимому росту АД и нарастанию индексов гипертрофии миокарда. При этом в мышечной ткани сердца возникают своеобразные изменения, выражающиеся в гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов. Кроме того, высокое потребление хлорида натрия приводит к развитию значительного периваскулярного фиброза, выраженного ангиоспазма, увеличению толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизации гладкомышечных клеток и формированию перивазального склероза. Возможно, эти изменения связаны с активацией NFκB-ассоциированных сигнальных путей.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Klaus D., Hoyer J., Middeke M. Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107, № 26. — P. 457–462.
2. Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease — a missed therapeutic opportunity? // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 9–17.
3. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 37–43.
4. Pase M.P., Grima N.A., Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93, № 2. — P. 446–454.
5. Okoshi K., Ribeiro H., Okoshi M. et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy // *Jpn. Heart. J.* — 2004. — Vol. 45, № 4. — P. 647–656.

Артериальное давление и показатели минерального обмена в организованной популяции подростков раннего перипубертатного и начального пубертатного периодов (экология природных дефицитов)

И.Ю. Борисова, В.Л. Макаров, С.К. Чурина

Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Борисова И.Ю. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Макаров В.Л. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Чурина С.К. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН.

Контактная информация: Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 199034. Тел.: + 7(812)328-11-01. E-mail: borisovirina@yandex.ru (Борисова Ирина Юрьевна).

Резюме

Цель исследования — изучить уровень артериального давления (АД) и состояния минерального баланса у подростков, потребляющих воду с низким содержанием минеральных солей (Санкт-Петербургская водопроводная вода) в зависимости от конституциональных и индивидуальных особенностей развития ребенка. **Материалы и методы.** В исследование включены 155 подростков 11–13 лет обоего пола, учащихся одной из гимназий Санкт-Петербурга: 64 человека (1-я группа) в качестве столовой воды для питья и приготовления пищи использовали нормализованную по минеральному составу воду (Ca^{2+} 50–60 мг/л и Mg^{2+} 25–30 мг/л). Контрольную группу составили учащиеся той же гимназии (91 человек), потреблявшие в качестве столовой обычную водопроводную Санкт-Петербургскую воду (7–8 мг/л Ca^{2+} и 3–4 мг/л Mg^{2+}). Исследование продолжалось 5 лет. С помощью антропометрического метода подростки разделены на 3 полярных типа по конституциональному признаку и на два полярных типа — по признаку скорости индивидуального развития. Всем подросткам проводились мониторинг АД и определение минерального состава образцов некоторых тканей (ногти, волосы) с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAS-3, Германия). **Результаты.** Исходно среднее систолическое АД ($\text{САД}_{\text{ср}}$) и диастолическое АД ($\text{ДАД}_{\text{ср}}$) в группах не различались: $\text{САД}_{\text{ср}}$ составляло $117 \pm 3,9$ мм рт. ст. в 1-й группе и $118 \pm 3,8$ мм рт. ст. — во 2-й, а $\text{ДАД}_{\text{ср}}$ — $80 \pm 2,5$ и $78 \pm 2,4$ мм рт. ст. соответственно. При этом $\text{САД}_{\text{ср}}$ и $\text{ДАД}_{\text{ср}}$ в подгруппах подростков эктоморфного церебрального типа, характеризующегося повышенным нейротизмом и неуравновешенностью, были существенно выше ($p \leq 0,05$). Через 5 лет во всех конституциональных подгруппах подростков 1-й группы уровень как $\text{САД}_{\text{ср}}$, так и $\text{ДАД}_{\text{ср}}$ снизился по отношению к началу исследования ($p \leq 0,05$), в то время как во 2-й группе подростков значимых различий в уровне $\text{САД}_{\text{ср}}$ и $\text{ДАД}_{\text{ср}}$ в начале и конце исследования не наблюдалось. Содержание Ca^{2+} и Mg^{2+} в образцах волос и ногтей в 1-й группе нарастало во всех трех конституциональных подгруппах. К концу исследования наиболее выраженными эти изменения были в группах подростков мезоморфного типа (содержание Ca^{2+} в волосах увеличилось с $0,78 \pm 0,06$ до $1,34 \pm 0,13$ мг/г, $p \leq 0,05$; а Mg^{2+} — с $0,02 \pm 0,001$ до $0,07 \pm 0,008$ мг/г, $p \leq 0,05$) и эндоморфного типа (содержание Ca^{2+} в образцах волос увеличилось с $0,58 \pm 0,04$ до $1,60 \pm 0,1$ мг/г, $p \leq 0,05$; а Mg — с $0,02 \pm 0,001$ до $0,08 \pm 0,007$ мг/г, $p \leq 0,05$). Подобных изменений в 1-й группе не наблюдалось. **Выводы.** Среднее АД через 5 лет наблюдения значительно увеличилось в группах подростков, характеризующихся повышенным нейротизмом и неуравновешенностью, а также в группе акселерантов. Коррекция при-

родного дефицита минеральных солей в питьевой воде (в рамках гигиенических нормативов и физиологических норм) обладает минералосберегающим эффектом и сопровождается позитивными сдвигами в распределении Ca^{2+} и Mg^{2+} в тканях.

Ключевые слова: подростки, артериальное давление, содержание кальция и магния в тканях, дефицит макроэлементов в питьевой воде.

Blood pressure and mineral metabolism in adolescents (ecological mineral deficiency in drinking water)

I.Y. Borisova, V.L. Makarov, S.K. Tchurina

I.P. Pavlov Institution of Physiology, St Petersburg, Russia

Corresponding author: I.P. Pavlov Institution of Physiology, 6 Makarov emb., St Petersburg, Russia, 199034. Tel.: +7(812)328-11-01. E-mail: borisovirina@yandex.ru (Irina Yu. Borisova, Candidate of Biology Sciences, the Senior Researcher at the Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology at the I.P. Pavlov Institution of Physiology).

Abstract

Objective. To monitor blood pressure (BP) and mineral metabolism in adolescents drinking water with low content of mineral salts (St Petersburg municipal tap water) in relation to the constitutional and individual characteristics. **Design and methods.** The study included 155 school students aged 11–13 years, both males and females. Table water for the first (experimental) group (64 students) was enriched with Ca^{2+} and Mg^{2+} up to 50–60 and 25–30 mg/l, respectively. The second (control) group consisted of 91 adolescents receiving the ordinary Saint-Petersburg tap water with extremely low content of essential macroelements (7–8 mg/l of calcium; 3–4 mg/l of magnesium). By antropometric measurements, all adolescents were divided into 3 constitutional types and into 2 types of different rates of individual development. The study lasted 5 years. During the follow-up BP was monitored periodically in all participants, and the mineral composition of tissues such as nails and hair was studied using atomic absorption analysis (AAS-3, Germany). **Results.** The initial data on average systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were statistically identical in both groups: mean SBP was $117 \pm 3,9$ and $118 \pm 3,8$ mmHg, respectively; mean DBP was $80 \pm 2,5$ and $78 \pm 2,4$ mmHg in groups 1 and 2, respectively. At the same time, initial BP (both SBP and DBP) was significantly ($p < 0,05$) higher in adolescents with the ectomorphic cerebral type are characterized by higher neurotism and emotional instability. After 5-year follow-up both SBP and DBP decreased significantly ($p < 0,05$) in adolescents receiving table water enriched with calcium and magnesium. At the same time, in the control group in different constitutional subgroups receiving low- Ca^{2+} - Mg^{2+} tap water no significant changes in SBP and DBP were observed throughout the study. The concentrations of Ca^{2+} and Mg^{2+} in nail and hair samples increased with time in all 3 constitutional subgroups of the experimental group. By the end of the study the most marked increase was observed in adolescents of the mesomorphic and of the endomorphic type. In the mesomorphic subgroup calcium content in hair increased from $0,78 \pm 0,06$ up to $1,34 \pm 0,13$ mg/g ($p < 0,05$), and magnesium content — from $0,02 \pm 0,001$ to $0,07 \pm 0,008$ mg/g ($p < 0,05$). In the endomorphic adolescents the hair mineral content increased from $0,58 \pm 0,04$ up to $1,60 \pm 0,10$ mg/g and from $0,02 \pm 0,001$ up to $0,08 \pm 0,007$ mg/g, respectively ($p < 0,05$). **Conclusions.** After 5-year follow-up the average BP increased significantly in subgroups of adolescents characterized by higher neurotism and emotional instability, as well as in accelerants. Compensation of the natural deficiency of mineral salts in drinking water (within physiological norms and hygienic standards) protects from mineral loss and has a positive effect on mineral distribution in tissues.

Key words: adolescents, blood pressure, calcium and magnesium content in tissues, deficiency of macroelements in drinking water.

Статья поступила в редакцию 23.07.14 и принята к печати 06.08.14.

Введение

По данным многолетних исследований сотен тысяч детей, проводимых с помощью автоматизированных систем массовых профилактических

осмотров (АСПОН-Д), а также по данным, полученным при табличном анализе химического состава пищевого рациона, только на единичных территориях страны число здоровых детей может

доходить до 10–12 %, а в большинстве регионов составляет от долей процента до 1–2 %. При этом доля детского населения, не обеспеченного рядом нутриентов, доходит до 50 % и более, а по макро- и микроэлементам — до 100 % [1].

Воздействие окружающей среды, изменяющиеся социальные условия, техногенные факторы, как по отдельности, так и в комплексе, существенно модифицируют свойства человеческой популяции, испытывающей их влияние. Наиболее чувствительными к средовым воздействиям оказываются дети. Одним из таких воздействий, безусловно, является низкое содержание биогенных элементов в воде, используемой для питьевого водоснабжения некоторых регионов, в частности, Санкт-Петербурга. Известно, что вода Ладожского бассейна и реки Невы практически лишена элементов жесткости — кальция и магния.

Кальций, отсутствующий в достаточном количестве в течение всех периодов жизни современного петербуржца, во всех возрастных группах определяет эпидемиологическое доминирование болезней опорно-двигательного аппарата с тотальным, по существу почти стопроцентным, уровнем заболеваемости остеохондрозом. Кроме того, дефицит кальция существенно влияет на сроки реализации и тяжесть гипертонической болезни (ГБ), включая ГБ беременности. Дефицит эссенциальных макроэлементов — кальция и магния — в пищевом рационе у детей и беременных женщин в Санкт-Петербурге имеет массовый характер. Наши данные свидетельствуют о впечатляющих различиях в содержании этих элементов в молоке рожениц в Санкт-Петербурге и в Москве [1].

При изучении механизмов, опосредующих влияние дефицита минеральных солей в питьевой воде на сосудистый тонус, уровень артериального давления (АД), состояние минерального обмена в клетке, тканях, в целом организме у здоровых людей и в клинике оказался очень важным факт, где совершал свою эволюцию ребенок. Были получены результаты, которые свидетельствуют о значительном напряжении систем, участвующих в регуляции минерального гомеостаза в условиях дефицита солей кальция и магния в питьевой воде [2–5]. Вклад «водного пула» кальция и магния в суммарное суточное потребление этих элементов, казалось бы, арифметически невелик. Однако его значимость определяется, во-первых, высокой биологической доступностью и усвояемостью свободных ионов. Во-вторых, в условиях так называемого «маргинального» дефицита этих элементов в пищевом рационе (характерного даже для населения развитых стран), наличие ионов кальция и магния

в значимых концентрациях в питьевой воде оказывается критически важным для компенсации этого дефицита и его неблагоприятных последствий для организма.

Растущий организм в разные периоды онтогенеза неодинаково чувствителен к средовым воздействиям. Согласно учению о критических (сенситивных) периодах развития, зависимость признака от среды в периоды роста достигает максимума. При этом для разных признаков критические периоды могут не совпадать. Очевидно, что любое воздействие среды первично оказывает влияние на функциональные показатели (физиологические, биохимические или поведенческие), и только вторично — на морфологические [6–8].

Таким образом, рост и развитие детского организма во времени зависят от многих средовых воздействий, способных, видимо, маскировать наследственные влияния.

Конституция ребенка проявляется не только в особенностях реактивности, обмена веществ, но и в характере ростовых процессов, что отражается на телосложении, по которому оценивается тип конституции ребенка. Все эти данные учитывались в настоящей работе, поскольку контингент обследованных состоял из младших подростков именно в том периоде развития (ранний перипубертатный и начальный пубертатный), который наиболее чувствителен к факторам внешней среды.

Целью настоящего исследования было изучение уровня АД и состояния минерального баланса у подростков, потребляющих Санкт-Петербургскую водопроводную воду (практически лишенную элементов жесткости) в зависимости от конституциональных, индивидуальных и филогенетических особенностей развития ребенка.

Материалы и методы

В исследование были включены 155 подростков 11–13 лет обоего пола, учащиеся одной из гимназий Санкт-Петербурга. После соответствующей просветительской работы с родителями в семьях детей 1-й группы (64 человека) в качестве столовой воды для приготовления питья и пищи использовалась питьевая вода, скорректированная по содержанию ионов кальция и магния при помощи минеральной добавки «Северянка»® (питьевая вода, патент Российской Федерации № 2134241, 1999) до 50–60 мг/л Ca^{2+} и 25–30 мг/л Mg^{2+} . Концентрация этих элементов в конечном продукте соответствовала требованиям российского законодательства (СанПиН 2.1.4.1074–01 и СанПиН 2.1.4.1116–2002). Контрольную группу составили учащиеся той же

гимназии (91 человек), потреблявшие обычную водопроводную санкт-петербургскую воду (7–8 мг/л Ca^{2+} и 3–4 мг/л Mg^{2+}).

С помощью антропометрического метода, включающего в себя кефалометрию, одонтоглифику, дерматоглифику и калиперометрию [8], с использованием антропометра (США) для измерения более 100 показателей, подростки были разделены на 3 полярных типа по конституциональному признаку: эндоморфный (дигестивный, пикнический), мезоморфный (костно-мышечный, атлетический) и эктоморфный (астенический). Кроме того, подростки разделялись на два полярных типа по признаку скорости индивидуального развития (акселерант, ретардант), отражающих особенности онтогенеза, и третий — промежуточный тип.

С периодичностью 1 раз в месяц подросткам выполнялось измерение АД (среднее из трех по-

следовательных измерений), а также в течение пяти лет проводилось мониторинг минерального состава образцов некоторых тканей (ногти, волосы — в мг/г сухого веса ткани) с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAS — 3, Германия). Ногти и волосы являются идеальной тканью для оценки состояния минерального баланса в организме. Мониторинг содержания минералов в этих тканях отражает внутриклеточную биохимию в процессе роста и развития организма и коррелирует с содержанием этих элементов в костной ткани [3, 4].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (М) и среднеквадратичного отклонения (m). Критерий значимости — $p \leq 0,05$.

Таблица 1

УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В ВОЛОСАХ И НОГТЯХ (МГ/Г СУХОГО ВЕСА) У ПОДРОСТКОВ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП (М ± m)

Группа подростков Артериальное давление (САД/ДАД)		Волосы		Ногти	
		Ca^{2+} , мг/г	Mg^{2+} , мг/г	Ca^{2+} , мг/г	Mg^{2+} , мг/г
Эктоморфный респираторный n = 16 (1-я гр.)	116/76 ± 3,7/2,2	0,69 ± 0,04	0,01 ± 0,001	1,29 ± 0,10	0,15 ± 0,01
	108/70 ± 3,1/2,0*	1,48 ± 0,12*	0,06 ± 0,006*	2,92 ± 0,30*	0,23 ± 0,02
Эктоморфный церебральный n = 15 (1-я гр.)	118/78 ± 3,8/2,4	0,68 ± 0,05	0,03 ± 0,002	1,71 ± 0,15	0,15 ± 0,01
	108/72 ± 3,1/2,1*	1,17 ± 0,11*	0,08 ± 0,006*	3,38 ± 0,30*	0,22 ± 0,01
Мезоморфный n = 17 (1-я гр.)	110/76 ± 3,4/2,1	0,78 ± 0,06	0,02 ± 0,001	2,26 ± 0,20	0,16 ± 0,01
	103/65 ± 3,0/1,9*	1,34 ± 0,13*	0,07 ± 0,008*	6,40 ± 0,52*	0,38 ± 0,03*
Эндоморфный n = 16 (1-я гр.)	111/75 ± 3,4/2,1	0,58 ± 0,04	0,02 ± 0,001	2,47 ± 0,23	0,14 ± 0,01
	104/65 ± 3,0/1,9*	1,60 ± 0,10*	0,08 ± 0,007*	3,37 ± 0,29	0,22 ± 0,02
Эктоморфный респираторный n = 22 (2-я гр.)	114/78 ± 3,9/2,3	0,92 ± 0,07	0,08 ± 0,005	3,21 ± 0,21	0,20 ± 0,02
	113/78 ± 3,7/2,1	1,01 ± 0,07	0,08 ± 0,005	3,54 ± 0,25	0,21 ± 0,01
Эктоморфный церебральный n = 22 (2-я гр.)	117/80 ± 3,9/2,5	0,74 ± 0,06	0,06 ± 0,006	3,85 ± 0,29	0,24 ± 0,02
	115/78 ± 3,7/2,1	0,88 ± 0,07	0,07 ± 0,007	3,89 ± 0,29	0,22 ± 0,02
Мезоморфный n = 24 (2-я гр.)	110/77 ± 3,7/2,4	0,84 ± 0,06	0,07 ± 0,007	3,81 ± 0,31	0,25 ± 0,02
	108/76 ± 3,5/2,0	0,86 ± 0,07	0,08 ± 0,007	3,99 ± 0,30	0,23 ± 0,02
Эндоморфный n = 23 (2-я гр.)	110/78 ± 3,7/2,4	0,91 ± 0,07	0,06 ± 0,005	2,72 ± 0,22	0,16 ± 0,01
	109/76 ± 3,6/2,1	1,01 ± 0,07	0,08 ± 0,007	2,90 ± 0,21	0,19 ± 0,01

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; 1-я группа (64 человека) — подростки, потреблявшие скорректированную по минеральному составу воду; 2-я группа (91 человек) — подростки, потребляющие воду с низким содержанием минералов; верхние строки — исходные данные; нижние строки — через 5 лет; * — $p < 0,05$; различия между исходными данными и данными через 5 лет.

Таблица 2

**УРОВЕНЬ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В ВОЛОСАХ И НОГТЯХ (МГ/Г СУХОГО ВЕСА ТКАНИ)
У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ СКОРОСТЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ($M \pm m$)**

Группа подростков Артериальное давление (САД/ДАД)			Волосы		Ногти	
			Ca ²⁺ , мг/г	Mg ²⁺ , мг/г	Ca ²⁺ , мг/г	Mg ²⁺ , мг/г
1-я гр. n = 64	Акселеранты n = 13	118/79 $\pm$ 3,9/2,4 109/72 $\pm$ 3,0/2,0*	1,17 $\pm$ 0,10 1,71 $\pm$ 0,12	0,01 $\pm$ 0,001 0,05 $\pm$ 0,003*	2,59 $\pm$ 0,20 3,04 $\pm$ 0,30*	0,16 $\pm$ 0,01 0,24 $\pm$ 0,02
	Промежуточный n = 24	114/77 $\pm$ 3,6/2,3 108/71 $\pm$ 3,0/2,1*	0,64 $\pm$ 0,05 1,25 $\pm$ 0,10*	0,04 $\pm$ 0,003 0,11 $\pm$ 0,010*	1,55 $\pm$ 0,10 3,90 $\pm$ 0,29*	0,13 $\pm$ 0,01 0,26 $\pm$ 0,01*
	Ретарданты n = 27	111/76 $\pm$ 3,4/2,1 104/68 $\pm$ 3,0/1,9*	0,58 $\pm$ 0,04 1,39 $\pm$ 0,11*	0,02 $\pm$ 0,002 0,07 $\pm$ 0,005*	1,61 $\pm$ 0,11 4,12 $\pm$ 0,35*	0,15 $\pm$ 0,01 0,24 $\pm$ 0,02*
2-я гр. n = 91	Акселеранты n = 22	118/80 $\pm$ 3,9/2,6 116/80 $\pm$ 3,9/2,7	0,75 $\pm$ 0,05 0,91 $\pm$ 0,07	0,05 $\pm$ 0,004 0,07 $\pm$ 0,005	2,49 $\pm$ 0,22 2,61 $\pm$ 0,20	0,13 $\pm$ 0,01 0,16 $\pm$ 0,01
	Промежуточный n = 33	113/79 $\pm$ 3,7/2,5 114/79 $\pm$ 3,6/2,4	1,00 $\pm$ 0,09 1,03 $\pm$ 0,10	0,06 $\pm$ 0,006 0,07 $\pm$ 0,007	2,98 $\pm$ 0,21 2,88 $\pm$ 0,21	0,20 $\pm$ 0,02 0,19 $\pm$ 0,02
	Ретарданты n = 36	109/77 $\pm$ 3,6/2,4 109/76 $\pm$ 3,6/2,4	0,80 $\pm$ 0,05 0,88 $\pm$ 0,07	0,07 $\pm$ 0,005 0,06 $\pm$ 0,005	3,00 $\pm$ 0,28 3,84 $\pm$ 0,30	0,21 $\pm$ 0,01 0,18 $\pm$ 0,01

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; 1-я группа — подростки, потребляющие скорректированную по минеральному составу воду; 2-я группа — подростки, потребляющие воду с низким содержанием кальция и магния; верхние строки — исходные данные; нижние строки — данные через 5 лет; * — $p < 0,05$; различия между исходными данными и данными через 5 лет.

Результаты

Динамика показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также содержания кальция и магния в пробах тканей (волосы, ногти) у подростков различных конституциональных групп приведены в таблице 1. Как видно из этой таблицы, наиболее высокие исходные величины САД_{ср} и ДАД_{ср} в первой и второй группах обследованных оказались существенно выше у подростков эктоморфного церебрального типа (характеризующегося повышенным нейротизмом и неуравновешенностью). В начале исследования САД_{ср} у этих подростков составило $117 \pm 3,9$ мм рт. ст. в 1-й группе и $118 \pm 3,8$ мм рт. ст. — во 2-й, а ДАД_{ср} — $80 \pm 2,5$ и $78 \pm 2,4$ мм рт. ст. соответственно. Через 5 лет во всех конституциональных подгруппах подростков, получавших скорректированную по минеральному составу воду, уровень как САД_{ср}, так и ДАД_{ср} был значимо ниже по сравнению с началом исследования. В то же время во 2-й группе подростков (потреблявших петербургскую воду с низким содержанием Ca²⁺ и Mg²⁺), существенных различий в уровне САД_{ср} и ДАД_{ср} в начале и конце исследования в различных конституциональных подгруппах не наблюдалось.

Потребление питьевой воды, нормализованной по содержанию макроэлементов (1-я группа), сопровождалось статистически значимым нарастанием содержания кальция и магния в образцах волос и ногтей во всех трех конституциональных подгруппах

(табл. 1). Так, к концу 5-летнего периода наблюдения в подгруппе подростков мезоморфного типа содержание Ca²⁺ в волосах увеличилось с $0,78 \pm 0,06$ до $1,34 \pm 0,13$ мг/г, а Mg²⁺ — с $0,020 \pm 0,001$ до $0,070 \pm 0,008$ мг/г; содержание Ca²⁺ в образцах ногтей увеличилось с $2,26 \pm 0,20$ до $6,40 \pm 0,52$ мг/г, а Mg²⁺ — с $0,16 \pm 0,01$ до $0,38 \pm 0,03$ мг/г ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлена динамика показателей уровня САД_{ср} и ДАД_{ср}, а также содержания кальция и магния в образцах тканей в начале исследования и через 5 лет наблюдения в группах подростков с различной скоростью индивидуального развития. В начале исследования более высоким оказался уровень исходного САД_{ср} у акселерантов ($118 \pm 3,9$ мм рт. ст. в 1-й и $118 \pm 3,9$ мм рт. ст. — во 2-й группах) по сравнению с ретардантами ($111 \pm 3,4$ мм рт. ст. в 1-й и $109 \pm 3,6$ мм рт. ст. — во 2-й группах). Значимых различий в исходном уровне ДАД_{ср} в 1-й и 2-й группах не наблюдалось.

Через 5 лет во всех подгруппах подростков с различной скоростью индивидуального развития (акселеранты, ретарданты, промежуточный тип), потреблявших скорректированную по минеральному составу воду, отмечались существенно более низкие уровни САД_{ср} и ДАД_{ср}, чем при первом обследовании. Причем в контрольной группе подростков, получавших петербургскую маломинерализованную воду, уровень АД_{ср} оставался статистически неизменным на протяжении исследования во всех трех подгруппах; через 5 лет этот показатель

Таблица 3

НЕКОТОРЫЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОДРОСТКОВ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП
ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ ОТ НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ (M ± m)

Группа подростков	Рост (см)	% к исходному	Вес, кг	% к исходному	Индекс роста/вес, см/кг	% к исходному	Обхват груди, см	% к исходному	Обхват талии, см	% к исходному
Эктоморфный респираторный n = 16 (1-я гр.)	7,15 ± 0,52	5,38 ± 0,34	5,92 ± 0,36	16,45 ± 1,05	-0,38 ± 0,02	-0,50 ± 0,75	4,76 ± 0,28	7,00 ± 0,48	3,13 ± 0,21	5,43 ± 0,33
Эктоморфный церебральный n = 15 (1-я гр.)	4,45 ± 0,34	3,10 ± 0,21	4,00 ± 0,36	10,65 ± 0,74	-0,24 ± 0,01	-7,50 ± 0,48	5,95 ± 0,38	10,25 ± 0,79	1,42 ± 0,09	2,40 ± 0,18
Мезоморфный n = 17 (1-я гр.)	8,25 ± 0,64	5,20 ± 0,33	3,51 ± 0,20	7,53 ± 0,48	-0,07 ± 0,004	-2,15 ± 0,13	1,95 ± 0,10	2,64 ± 0,19	4,75 ± 0,30	7,65 ± 0,49
Эндоморфный n = 16 (1-я гр.)	5,70 ± 0,36	3,91 ± 0,21	1,03 ± 0,07	2,32 ± 0,17	0,04 ± 0,002	1,20 ± 0,07	0,26 ± 0,02	0,31 ± 0,02	4,22 ± 0,31	6,63 ± 0,42
Эктоморфный респираторный n = 22 (2-я гр.)	10,00 ± 0,89	6,42 ± 0,42	6,34 ± 0,40	14,41 ± 1,01	-0,25 ± 0,01	-7,43 ± 0,51	3,36 ± 0,21	4,56 ± 0,32	6,21 ± 0,41	9,34 ± 0,66
Эктоморфный церебральный n = 22 (2-я гр.)	5,41 ± 0,37	3,66 ± 0,22	3,62 ± 0,17	11,07 ± 0,77	-0,30 ± 0,02	-7,24 ± 0,51	3,64 ± 0,24	5,66 ± 0,39	3,28 ± 0,24	6,62 ± 0,43
Мезоморфный n = 24 (2-я гр.)	9,42 ± 0,66	6,42 ± 0,39	6,07 ± 0,40	15,67 ± 1,08	-0,30 ± 0,02	-8,87 ± 0,67	4,00 ± 0,27	5,45 ± 0,31	3,57 ± 0,17	5,57 ± 0,39
Эндоморфный n = 23 (2-я гр.)	8,21 ± 0,62	5,52 ± 0,35	6,62 ± 0,41	17,85 ± 1,17	-0,42 ± 0,02	-11,65 ± 0,93	4,37 ± 0,28	6,42 ± 0,41	4,03 ± 0,22	6,46 ± 0,41

Примечание: 1-я группа (64 человека) — подростки, потребляющие нормализованную по минеральному составу воду; 2-я группа (91 человек) — подростки, потребляющие воду с низким содержанием минералов; % — изменение показателя через 5 лет по отношению к исходным данным.

Таблица 4
НЕКОТОРЫЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ СКОРОСТЬЮ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ ОТ НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ (М ± М), % К ИСХОДНОМУ УРОВНЮ

Группа подростков	Рост, см	% к исходному	Вес, кг	% к исходному	Рост/вес, индекс, см/кг	% к исходному	Обхват груди, см	% к исходному	Обхват талии, см	% к исходному
Акселеранты, n = 13 (1-я гр.)	7,59 ± 0,52	4,99 ± 0,24	5,28 ± 0,36	17,20 ± 1,25	-0,33 ± 0,02	-9,21 ± 0,75	3,79 ± 0,28	5,46 ± 0,34	3,37 ± 0,23	5,70 ± 0,34
Промежуточный тип n = 24 (1-я гр.)	5,61 ± 0,34	4,02 ± 0,28	1,06 ± 0,06	3,41 ± 0,24	0,03 ± 0,002	0,60 ± 0,04	9,33 ± 0,67	17,11 ± 1,21	0,81 ± 0,05	1,40 ± 0,09
Ретарданты n = 27 (1-я гр.)	5,72 ± 0,44	3,91 ± 0,23	1,11 ± 0,04	2,33 ± 0,18	0,04 ± 0,003	1,23 ± 0,08	8,51 ± 0,60	10,61 ± 0,78	4,22 ± 0,34	6,64 ± 0,36
Акселеранты n = 22 (2-я гр.)	9,90 ± 0,66	6,53 ± 0,41	6,97 ± 0,47	16,78 ± 1,21	-0,32 ± 0,02	-9,68 ± 0,67	3,88 ± 0,21	5,36 ± 0,38	4,06 ± 0,28	6,86 ± 0,46
Промежуточный тип n = 33 (2-я гр.)	8,27 ± 0,59	5,60 ± 0,42	6,04 ± 0,40	17,53 ± 1,21	-0,43 ± 0,03	-1,22 ± 0,81	3,86 ± 0,21	5,73 ± 0,34	4,45 ± 0,23	7,40 ± 0,48
Ретарданты n = 36 (2-я гр.)	5,48 ± 0,37	3,75 ± 0,22	3,50 ± 0,19	10,34 ± 0,77	-0,26 ± 0,02	-6,36 ± 0,51	3,82 ± 0,24	5,88 ± 0,36	3,90 ± 0,21	5,92 ± 0,37

Примечание: 1-я группа (64 человека) — подростки, потребляющие нормализованную по минеральному составу воду; 2-я группа (91 человек) — подростки, потребляющие воду с низким содержанием минералов; % — изменение показателя через 5 лет по отношению к исходным данным.

был существенно выше, чем в первой группе подростков, получавших нормализованную воду.

В группе подростков, получавших скорректированную воду, наблюдалось статистически значимое увеличение содержания Ca^{2+} и Mg^{2+} в образцах волос и ногтей во всех трех подгруппах. Особенно выраженными эти изменения были в подгруппе ретардантов, то есть у подростков с замедленной скоростью индивидуального развития — прирост Ca^{2+} составлял 0,81 и 2,51 мг/г в образцах волос и ногтей соответственно, а Mg^{2+} — 0,05 и 0,09 мг/г соответственно (табл. 2).

Особого внимания заслуживают данные антропометрической оценки физического развития детей — ростовых показателей, окружности груди и окружности талии в двух группах.

В таблицах 3 и 4 представлены данные о динамике изменений (в процентах по отношению к исходным данным) некоторых антропометрических показателей за 5 лет наблюдения у подростков различных конституциональных групп и подростков с различной скоростью индивидуального развития.

Результаты показали, что характер изменений этих параметров во времени различается в группах. Так, при длительном употреблении нормализованной воды не наблюдалось существенных изменений (%) в степени прироста массы тела, роста, окружности груди и талии у подростков эктоморфного типа (табл. 3) и акселерантов (табл. 4). В то же время характер изменений этих же показателей в конце периода наблюдения у подростков промежуточного типа и ретардантов, а также мезоморфов и эндоморфов был совершенно различным в 1-й и 2-й группах. Подростки, употреблявшие воду с критически низким содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+} , были склонны к избыточному увеличению массы тела и существенно больше прибавляли в окружности талии (изменение индекса рост/вес у них всегда было сдвинуто в положительную сторону по сравнению с контролем). Прирост окружности груди у подростков промежуточного типа и ретардантов был значительно ниже, чем

у их сверстников из экспериментальной группы, получавших оптимизированную по минеральному составу воду (табл. 4).

Таким образом, изменение антропометрических характеристик у эндоморфов и мезоморфов, употреблявших скорректированную питьевую воду, свидетельствовало об увеличении их астенизации. В соответствии с современными представлениями такие изменения позитивны и хорошо согласуются с прогрессивной эпохальной тенденцией развития человека. Согласно этой концепции астенические типы «созревают» медленнее и отличаются большей продолжительностью жизни. У акселерантов, в отличие от подростков промежуточного типа и ретардантов, такой эффект не выявляется в связи с тем, что акселеранты относятся к наиболее архаическому типу, а ретарданты («более продвинутые») подвержены таким влияниям [11]. Что касается эктоморфов, то они достаточно астенизированы, и для проявления эффекта требуется, возможно, более длительное время.

Обсуждение

Наше исследование показало, что экологически обусловленный дефицит минеральных солей кальция и магния в природной питьевой воде влияет на состояние минерального гомеостаза, формирование сосудистого тонуса (уровень АД), некоторые антропометрические показатели и психофизиологические функции организма подростков. Удалось выявить конституциональные группы подростков, наиболее предрасположенные к такому воздействию.

Существенно более высоким АД было в группах подростков с повышенным нейротизмом и неуравновешенностью (генетически детерминированными). Ранее нами было отмечено, что, как правило, более высоким показателям АД в этой группе подростков сопутствовало более низкое содержание Ca^{2+} и Mg^{2+} в тканях на фоне значительно более высоких, чем в других группах, потерь этих элементов с мочой [9–11].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют сделать вывод о меньшей чувствительности морфогенетических показателей к факторам внешней среды у эктоморфов и о выраженном минералсберегающем и стабилизирующем АД эффекте минерализации питьевой воды (разумеется, в рамках гигиенических нормативов и физиологической нормы).

Обогащение питьевой воды минеральными солями до нормальных, физиологически адекватных потребностям организма, величин приводило к повышению содержания Ca^{2+} и Mg^{2+} в тканях (ногти,

волосы) и, как было показано ранее, уменьшению потерь этих макроэлементов во всех группах подростков, а также к существенному снижению количества обращений к стоматологу на одного ребенка [9].

Применение нормализованной по минеральному составу питьевой воды в популяции подростков пре- и пубертатного периода приводило к статистически значимым положительным сдвигам состояния минерального гомеостаза, стабильным показателям АД, а также снижению потерь Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Результаты, полученные нами совместно с Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена» (Санкт-Петербург), свидетельствуют о позитивных сдвигах в таких психосоматических показателях, как работоспособность [12].

Специфика детей как популяции-мишени заключается, по-видимому, в том, что дети могут не отреагировать на экспозицию к таким факторам, как дефицит минералов в питьевой воде, через возникновение болезни. Воздействие этих факторов осуществляется через влияние их на процессы роста и дифференцировки [1].

В 2006 году была завершена большая международная программа обеспечения микронутриентами и минералами. Доклад Всемирного банка завершился выводом, сделанным не только врачами, но и экономистами и банкирами, участвовавшими в реализации этой программы. Этот вывод прост и весьма поучителен. Банкиры пишут: «Сегодня в мире нет ни одной другой такой технологии, обеспечивающей защиту здоровья людей, такой степени дешевизны (минимальной стоимости) и максимальной эффективности, как обеспечение нутриентами и минералами».

Выводы

1. Показатели АД существенно выше в группе подростков эктоморфного церебрального типа, характеризующегося повышенным нейротизмом и неуравновешенностью, а также в группе акселерантов.

2. Наименее чувствительными к факторам внешней среды (по морфогенетическому признаку рост/вес) являются подростки эктоморфного типа.

3. Нормализация минерального состава «мягкой» питьевой воды обладает минералосберегающим действием и сопровождается позитивными сдвигами в состоянии минерального обмена и в скорости индивидуального развития, особенно у подростков астенического типа (эндо- и мезомор-

фов), и приближением их соматической организации к организации эктоморфов.

4. Нормализация минерального состава воды может служить одним из методов первичной профилактики нарушений Ca^{2+} - Mg^{2+} баланса в организме и сопровождающих эти нарушения изменений со стороны сосудистого тонуса в некоторых конституциональных группах подростков.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность за многолетнее сотрудничество доктору медицинских наук, профессору И.М. Воронцову — заведующему кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», президенту Союза Педиатров, главному педиатру Северо-Западного округа, эксперту Общественной палаты России, члену Королевского Колледжа врачей Великобритании, почетному академику международной Академии интегративной антропологии; доктору психологических наук Л.А. Рудкевичу — профессору Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена».

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Чурина С.К., Воронцов И.М., Борисова И.Ю. Перспективные направления формирования здоровья детей // Материалы Научной сессии Российских академий наук, имеющих государственный статус «Здоровье и образование детей — основа устойчивого развития российского общества и государства» (Москва). — 2006. — С. 36–42. / Tchurina S.K., Vorontsov I.M., Borisova I.Yu. Prospective directions for healthy childhood // “Health and education of children as the basis of stable development of Russian society and state”. Materials of the Scientific Session of the Russian Academy of Sciences (Moscow). — 2006. — P. 36–42 [Russian].
2. Чурина С.К., Кузнецов С.Р., Янушкене Т.С. и др. К патогенезу артериальной гипертензии при дефиците Са в питьевой воде // Артериальная гипертензия. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 25–30. / Tchurina S.K., Kuznetsov S.R., Yanushkene T.S. et al. Calcium deficiency in drinking water and arterial hypertension // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 1995. — Vol. 1, № 1. — P. 25–30 [Russian].
3. Kozielec T., Salacka A., Radomska K., Strecker D., Durska G. The influence of magnesium supplementation on magnesium and calcium concentrations in hair of children with magnesium shortage // Magnes. Res. — 2001. — Vol. 14, № 1–2. — P. 33–38.
4. Борисова И.Ю., Чурина С.К., Макаров В.Л. и др. Влияние экологического обусловленного дефицита минеральных

солей в природной питьевой воде Северо-Запада России на формирование сосудистого тонуса и минеральный гомеостаз организма подростков // Экология человека. — 2004, № 4. — С. 29–34. / Borisova I.Yu., Tchurina S.K., Makarov V.L. et al. The effect of mineral deficiency in natural drinking water in the North-West of Russia on vascular tone and mineral homeostasis in adolescents // Human Ecology [Ekologiya Cheloveka]. — 2004. — № 4. — P. 29–34 [Russian].

5. Борисова И.Ю., Чурина С.К., Макаров В.Л. и др. Влияние критического дефицита минеральных веществ на некоторые антропометрические показатели подростков // Вестник психофизиологии. — 2012, № 1. — С. 26–31. / Borisova I.Yu., Tchurina S.K., Makarov V.L. et al. The effect of critical mineral deficiency on some anthropometric parameters of adolescents // Psychophysiology Bulletin [Vestnik Psikhophysiologii]. — 2012. — № 1. — P. 26–31 [Russian].

6. Никитюк Б.А. Конституция человека. — М.: ВИНТИ, Итоги науки и техники, 1991. — Серия: Антропология. — Т. 4. — 152 с. / Nikityuk B.A. Human constitution. — Moscow, VINITI, Science and Technology Summary [Itogi Nauki i Tekhniki], 1991. — Anthropology series. — Vol. 4. — 152 p. [Russian].

7. Рудкевич Л.А. Конституция и развитие ребенка. — СПб.: Изд-во БПА, 1998. — 107 с. / Rudkevich L.A. Constitution and development of a child. — St Petersburg: Publisher BPA, 1998. — 107 p. [Russian].

8. Рудкевич Л.А. Теоретико-экспериментальные основы возрастной и дифференциальной психосоматологии: Дисс. ... д-ра психол. наук. — СПб., 2001. — 421 с. / Rudkevich L.A. Theoretical and experimental basis of age and differential psychosomatology: Thesis of a Doctor of psychological sciences. — St Petersburg, 2001. — 421 p. [Russian].

9. Борисова И.Ю., Рудкевич Л.А., Макаров В.Л. и др. Роль физиологически адекватных концентраций кальция и магния в питьевой воде в поддержании нормального гомеостаза этих элементов и уровня артериального давления у подростков // Тезисы конф., посвященной 100-летию А.Л. Мясникова (СПб). — 1999. — С. 69. / Borisova I.Yu., Rudkevich L.A., Makarov V.L. et al. The role of physiologically adequate calcium and magnesium concentrations in drinking water in maintaining the normal homeostasis of these elements and the normal level of arterial blood pressure in adolescents // Abstracts of the Conference dedicated to the 100th anniversary of A.L. Myasnikov (St Petersburg). — 1999. — P. 69 [Russian].

10. Борисова И.Ю., Чурина С.К., Рудкевич Л.А., Макаров В.Л. Влияние коррекции критического дефицита минеральных солей в природной питьевой воде Северо-Запада России на некоторые антропометрические показатели подростков в препубертатном и пубертатном периодах (5-летнее наблюдение) // Донозология. — 2009. — Vol. 1, № 4. — С. 59–63. / Borisova I.Yu., Tchurina S.K., Rudkevich L.A., Makarov V.L. The effect of correction of the critical mineral deficiency in the natural drinking water of the North-West Russia on some anthropometric parameters of adolescents during prepubertal and pubertal periods (a 5 year long study) // Donosology [Donozologiya]. — 2009. — Vol. 1, № 4. — P. 59–63 [Russian].

11. Борисова И.Ю., Чурина С.К., Рудкевич Л.А. и др. Влияние коррекции критического дефицита минеральных солей в природной питьевой воде северо-запада России на некоторые психофизиологические функции подростков // Актуальн. аспекты соврем. психофизиол. — Сб. научн. труд. — 2011. — С. 85–87. / Borisova I.Yu., Tchurina S.K., Rudkevich L.A. et al. The effect of correction of the critical mineral deficiency in the natural drinking water of the North-West Russia on some psychophysiological functions of adolescents // Actual Aspects of Modern Psychophysiol. — Collection of Scientific Papers. — 2011. — P. 85–87 [Russian].



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!

СОСТАВ. Нолипрел А Би-форте 10 мг/2,5 мг таблетки: периндоприла аргинин 10 мг и индапамид 2,5 мг. Содержит лактозу. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Эссенциальная гипертензия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед приемом пищи. *Пациенты пожилого возраста:* следует назначать лечение после контроля функции почек и АД. *Почечная недостаточность:* на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата; ангионевротический отёк в анамнезе (в том числе на фоне приёма других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отёк, гипокалиемия; умеренная и тяжёлая почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин). Выраженная печеночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией); одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT; беременность и кормление грудью. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта не препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременный приём с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** Комбинации, не рекомендуемые к применению: препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия. *Комбинации, требующие особого внимания:* баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин; препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», гипокалиемию; сердечные гликозиды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Гипокалиемия, парестезии, головная боль, астения, головокружение, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, сухой кашель, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц.

***Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.**
Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция.
По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

Регистрационный номер: ЛСР-008847/10 от 30.08.10.

На правах рекламы.



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

12. Рудкевич Л.А. Кто он, современный учащийся? (взгляд психофизиолога на развитие образования) // Вестник практической психологии образования. — 2008. — № 2. — С. 23–29. / Rudkevich L.A. Modern student — who is he? (the view of a psychophysiolgist on the development of education) // Bulletin of Practical Educational Psychology [Vestnik Prakticheskoi Psikhologii Obrazovaniya]. — 2008. — № 2. — P. 23–29 [Russian].

Экспрессия мРНК NAP-22 в почках крыс со спонтанной гипертензией (линия SHR) и нормотензивных крыс (линия WKY) в раннем постнатальном онтогенезе в условиях нормального поступления экзогенного кальция и его дефицита

А.С. Альдекеева^{1,2}, Н.А. Корнева², Е.Д. Руденко¹, Н.З. Ключева¹

¹ Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное бюджетное государственное учреждение науки «Институт аналитического приборостроения» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Альдекеева А.С. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН; Корнева Н.А. — младший научный сотрудник лаборатории методов и приборов иммунного и генетического анализа ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН; Руденко Е.Д. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН; Ключева Н.З. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУН «Институт физиологии имени И.П. Павлова» РАН.

Контактная информация: ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, наб. Макарова, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 199034. E-mail: natkloveva@mail.ru (Ключева Наталья Зиновьевна).

Резюме

Цель исследования. Изучить изменения уровня экспрессии мРНК NAP-22 в почках крыс со спонтанной гипертензией в различные периоды раннего постнатального онтогенеза и оценить их зависимость от уровня поступления в организм экзогенного кальция. **Материалы и методы.** В работе использовали крыс линий SHR и WKY в возрасте 5, 13, 18 и 30 дней. Уровень мРНК NAP-22 определяли в корковом и мозговом слоях почек методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** В период, предшествующий формированию стойкой артериальной гипертензии, у крыс линии SHR при достаточном поступлении кальция в организм уровень экспрессии мРНК NAP-22 в почках был ниже, чем у нормотензивных крыс. При дефиците поступающего кальция у крыс со спонтанной гипертензией уровень экспрессии мРНК NAP-22 существенно повышался по сравнению с нормотензивными WKY, у которых уровень экспрессии мРНК NAP-22 значимо снижался. **Выводы.** При дефиците экзогенного кальция у спонтанно гипертензивных крыс нарушается работа клеточного аппарата коркового слоя почек, о чем можно судить по компенсаторному увеличению уровня экспрессии мРНК NAP-22. Увеличение экспрессии мРНК NAP-22 у крыс SHR более выраженное, чем у WKY, можно связать с активацией внутриклеточных кальций-зависимых каскадов еще задолго до устойчивого повышения артериального давления.

Ключевые слова: спонтанная гипертензия, почки, дефицит экзогенного кальция, белок NAP-22, крысы линии SHR, онтогенез.

Expression of NAP 22 mRNA in kidney of spontaneously hypertensive rats (SHR line) and normotensive rats (WKY line) in early postnatal ontogenesis under normal exogenous calcium intake and its deficit

A.S. Aldekeeva^{1,2}, N.A. Korneva², E.D. Rudenko², N.Z. Klueva¹

¹ The Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, St Petersburg, Russia

² The Institute of Analytical Instrument Making, St Petersburg, Russia

Corresponding author: The Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, 6 Makarov embankment, St Petersburg, Russia 199034. E-mail: natklueva@mail.ru (Natalia Z. Klueva, Candidate of Biology, the Senior Researcher at the Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology at the The Institute of Physiology named after I.P. Pavlov).

Abstract

In kidney of spontaneously hypertensive rats in early postnatal ontogenesis we studied the changes in the expression of NAP-22 quantitatively predominant protein kinase C substrate mRNA, which served us as an indicator of the severity of disruption in cell apparatus. Exogenous calcium deficiency increased the expression of NAP-22 mRNA. Based on the changes in the expression level of this protein, it can be resumed that disorders of kidney function precede the formation of lasting hypertension in the animals.

Key words: spontaneously hypertensive rats (SHR), kidney, early postnatal ontogenesis, protein NAP-22, calcium deficiency.

Статья поступила в редакцию 26.06.14 и принята к печати 20.07.14.

Введение

Решение проблемы развития артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней заболеваний в условиях дефицита поступающего в организм кальция невозможно без понимания молекулярных механизмов функционирования систем поддержания постоянства концентрации Ca^{2+} внутри клеток органов-мишеней (миокарда, почек и головного мозга). Ранее мы показали [1], что уже в раннем онтогенезе у спонтанно-гипертензивных крыс с генетически детерминированными нарушениями внутриклеточного гомеостаза кальция в нейронах конечного мозга наблюдается увеличение уровня белка NAP-22 (как в агрегированной, так и в неагрегированной его форме).

NAP-22 — это универсальный регуляторный белок, одна из главных мишеней протеинкиназы С — кальций-зависимого фермента, отвечающего за фосфорилирование белков и участвующего в передаче клеточного сигнала. В частности, NAP-22 обнаруживается в почках, и при нарушении функции почек отмечается изменение обмена этого белка [2]. В связи с этим изучение особенностей обмена NAP-22 в период раннего онтогенеза в почках крыс со спонтанной гипертензией может быть существенно для понимания процессов формирования АГ и вклада экзогенного кальция в эти процессы.

Вопрос о том, что в процессе формирования АГ является более важным — нарушения перфузии клубочкового аппарата или же внутриклеточные процессы в подоцитах гломерулярного аппарата и гладкомышечных клетках (ГМК) почечных артерий, непосредственно не связанные с уровнем мышечного тонуса, остается открытым. Для получения ответа на этот вопрос проводились исследования уровня митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) белка NAP-22 в корковом (где сосредоточены ГМК клубочкового аппарата и подоциты) и мозговом (где сосредоточены эпителиальные

клетки, ответственные за обменные процессы) слоях почки в раннем постнатальном онтогенезе (в возрасте 5, 13, 18, 30 дней), то есть в период до начала формирования стойкой АГ.

Белок NAP-22 ассоциирован с цитоскелетом [2], миристоилирован, в тканях почек локализован в ядре, возможно, его клеточная локализация и экспрессия зависят от типа клеток [3]. Хорошо изученный белок-супрессор опухоли Вильмса WT1, часто мутирующий при детских опухолях почек [4] и, предположительно, являющийся активатором или репрессором транскрипции [5], может взаимодействовать с белком NAP-22, который в этом случае функционирует как транскрипционный косупрессор WT1 [3]. Оба этих белка обнаруживаются и в подоцитах, что позволяет использовать уровень экспрессии мРНК NAP-22 в качестве показателя, отражающего различные патологические изменения в почках, в том числе связанные с сосудистым тонусом [1].

Известно, что в формировании спонтанной АГ у крыс линии SHR важную роль играет кальций, поступающий с пищей и водой [6]. Поэтому мы оценивали динамику экспрессии мРНК NAP-22 в условиях как нормального, так и сниженного потребления кальция.

Материалы и методы

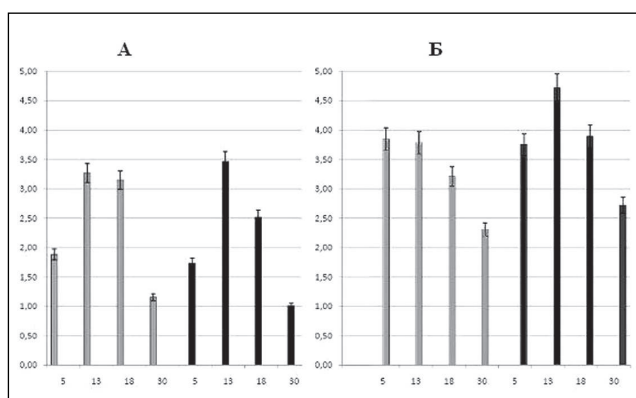
Исследование проводилось на крысах линии SHR и нормотензивных крысах (WKY) обоего пола от рождения до 30 дней (5, 13, 18 и 30 суток). Животные каждой линии были разделены на 2 группы. Первая группа на протяжении трех поколений получала воду с нормальным содержанием Ca^{2+} , соответствующим рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения (80 мг/л). Вторая группа получала маломинерализованную воду с содержанием Ca^{2+} 8 мг/л. Содержание кальция в твердых кормах обеспечивало суточную норму потребления в обеих группах.

Уровень экспрессии мРНК NAP-22 определялся в корковом и мозговом слоях почек крыс обеих линий. Животные содержались в одной клетке с матерью при свободном доступе к корму и воде в условиях 12-часового светового дня.

В третьем поколении в обеих группах отбирались крысы в возрасте 5, 13, 18 и 30 дней для последующих исследований. Для исследования из каждого поколения опытной и контрольной групп были выбраны по 5 животных. Работа выполнена с использованием биологического материала и экспериментальных животных в соответствии с Хельсинкской декларацией (2008).

Отпрепарированные на льду фрагменты коркового и мозгового слоев почки использовались для выделения тотальной мРНК (Quick-RNA™ MiniPrep Kit, Zymo Research). Обратная транскрипция осуществлялась с помощью комплекта реагентов «РЕВЕРТА». Все операции по термостатированию и проведению полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени проводились в амплификаторе АНК-32 (ФГБУН «Институт аналитического приборостроения» РАН). Использовались опубликованные последовательности праймеров к NAP-22 и флуоресцентные зонды (ЗАО «Синтол», Россия). В качестве внутреннего контроля использовали ген β -актина. Разницу в экспрессии мРНК NAP-22 оценивали по методу Уилкоксона-Манна-Уитни. Значимыми считали различия, вероятность которых превосходила 95 % ($n = 12$, $U = 1$).

Рисунок 1. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в мозговом и корковом слоях почек крыс первой группы



Примечание: Представлены данные по крысам линии SHR (А) и крысам линии WKY (Б) различного возраста. Светло-серым цветом обозначены данные, полученные для коркового слоя, черным — результаты для мозгового слоя. Каждый столбец представляет усредненные данные ($M \pm m$) по 6 животным соответствующего возраста. По горизонтали обозначен возраст животных в днях, по вертикали отложен уровень экспрессии в условных единицах.

Результаты

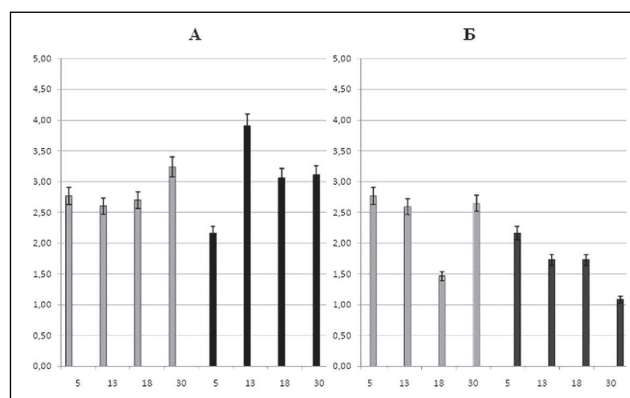
У крыс линии SHR в возрасте 13 дней, получающих достаточное количество кальция (первая группа) (рис. 1А), уровень экспрессии мРНК NAP-22 повышался как в корковом, так и в мозговом слое. В возрасте 18 дней в мозговом слое уровень экспрессии мРНК NAP-22 был существенно ниже, чем в корковом, а к 30 дням он становится ниже, чем на 5-й день после рождения.

У крыс линии WKY (рис. 1Б) экспрессия мРНК NAP-22 в обоих слоях изменялась сходным образом с аналогичным показателем для SHR, но была значительно выше ($p \leq 0,05$).

У животных, которые содержались в условиях дефицита кальция (вторая группа), межлинейные соотношения уровня экспрессии мРНК NAP-22 резко изменялись: у крыс линии SHR (рис. 2А) в обоих слоях этот уровень заметно выше, а у крыс линии WKY (рис. 2Б) ниже, чем у крыс первой группы (рис. 1).

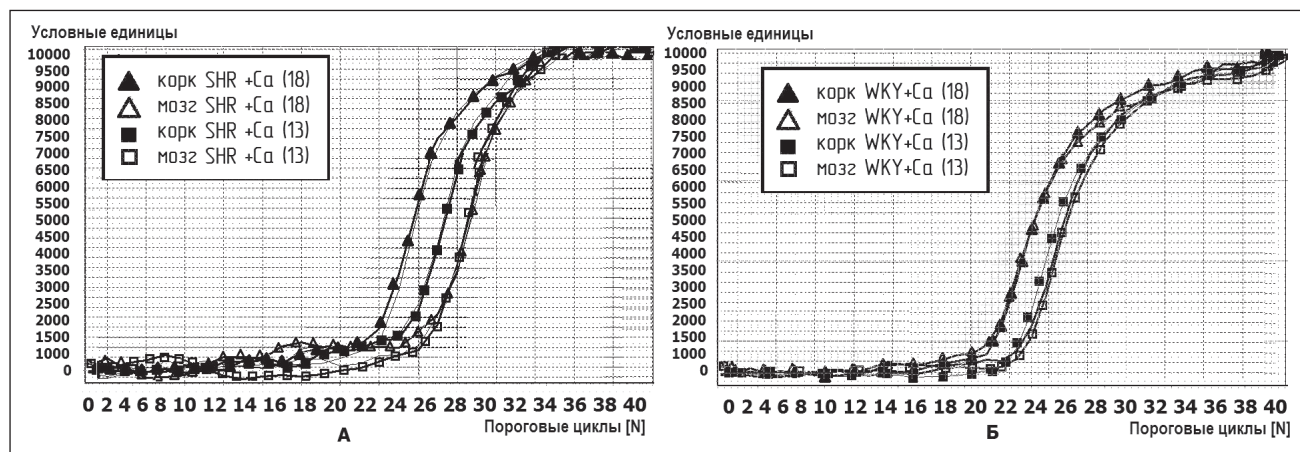
Зависимость интенсивности флуоресценции от порядка пороговых циклов в индивидуальных пробах отражает количество копий мРНК NAP-22, что позволяет представить результаты в более наглядной форме. У крыс линии SHR (рис. 3А) выявляется значимое различие ($p \leq 0,05$) в количестве копий в мозговом и корковом слоях, причем в последнем оно существенно выше. Это соотношение сохраняется и в возрасте 18 дней. У крыс линии WKY (рис. 3Б) такого различия не обнаруживается.

Рисунок 2. Уровень экспрессии мРНК NAP-22 в мозговом и корковом слоях почек крыс второй группы



Примечание: Представлены данные по крысам линии SHR (А) и крысам линии WKY (Б) различного возраста. Светло-серым цветом обозначены данные, полученные для коркового слоя, черным — результаты для мозгового слоя. Каждый столбец представляет усредненные данные ($M \pm m$) по 6 животным соответствующего возраста. По горизонтали обозначен возраст животных в днях, по вертикали отложен уровень экспрессии в условных единицах.

Рисунок 3. Количество копий мРНК NAP-22 в корковом и мозговом слоях почек крыс первой группы



Примечание: Представлены данные по крысам линии SHR (А) и линии WKY (Б) в возрасте 13 и 18 дней. По оси абсцисс показаны номера пороговых циклов полимеразной цепной реакции, по оси ординат — интенсивность сигнала в условных единицах.

Таким образом, были выявлены межлинейные различия в экспрессии мРНК NAP-22 в структурах почек крыс в онтогенезе, причем при нормальном поступлении кальция в организм у нормотензивных крыс этот показатель в возрасте до 30 дней был выше, чем у крыс линии SHR, а затем снижался.

Обсуждение

Можно предположить, что у нормотензивных крыс существуют компенсаторные механизмы, направленные на тонкую регуляцию уровня кальция в цитоплазме. Так, например, неблагоприятные процессы, ведущие к перегрузке цитозоля несвязанным кальцием, могли бы компенсироваться эффективной работой натрий-кальциевой аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) [7]. В таком случае увеличение активности каскадов, связанных с протеинкиназой С (ПКС), носит временный характер, что и отражается на динамике уровня экспрессии мРНК NAP-22.

При дефиците экзогенного кальция картина резко меняется: у крыс со спонтанной гипертензией уровень экспрессии мРНК NAP-22 существенно повышается, а у крыс линии WKY, напротив, заметно снижается.

В случае SHR это может объясняться тем, что у таких крыс имеются генетически детерминированные нарушения в работе кальциевых каналов в клетках почек [8, 9] и заметно ослаблена активность АТФ-аз [7]. У нормотензивных же крыс дефицит экзогенного кальция, по-видимому, запускал каскады компенсаторных механизмов, связанных в первую очередь с нормализацией концентрации несвязанного кальция в цитозоле, что приводило к уменьшению активности ПКС-зависимых каскадов

внутриклеточной сигнализации и, соответственно, к снижению экспрессии мРНК NAP-22.

Таким образом, изменение экспрессии мРНК NAP-22 при различных уровнях поступления кальция в организм может свидетельствовать о степени выраженности наследственных нарушений обмена кальция в клетках почек.

Выводы

1. На фоне наследственных нарушений обмена кальция в клетке снижение поступления Ca^{2+} является фактором, приводящим к нарушению работы клеточного аппарата коркового слоя почек, о чем можно судить по компенсаторному увеличению уровня экспрессии мРНК NAP-22.

2. Такое увеличение экспрессии мРНК NAP-22 можно связать с активацией внутриклеточных кальций-зависимых каскадов, которая у крыс SHR развивается задолго до устойчивого повышения артериального тонуса и находится в большей зависимости от уровня поступающего кальция, чем у нормотензивных крыс WKY.

Вопрос о роли сложных фильтрационно-реабсорбционных взаимоотношений, объема циркулирующей жидкости, регулируемого почками, водного и минерального обмена в процессе формирования АГ требует дополнительного изучения, так как в соответствии с полученными результатами они проявляются задолго до изменений в ГМК резистивных сосудов, ведущих к нарушению перфузии клубочкового аппарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литературы

1. Антонова О.С., Плеханов А.Ю., Петрова Е.И. и др. Структурные изменения белка NAP-22 — основного субстрата протеинкиназы С — при кальций-зависимых формах артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 342–346. / Antonova O.S., Plekhanov A.Y., Petrova E.I. et al. Structural modifications of a protein kinase C substrate, NAP-22 protein, in spontaneously hypertensive rats // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2011. — Vol. 17, № 4. — P. 342–346 [Russian].
2. Widmer F., Caroni P. Identification, localization, and primary structure of CAP-23, a particle-bound cytosolic protein of early development // J. Cell Biol. — 1990. — Vol. 111, № 6, Pt. 2. — P. 3035–3047.
3. Carpenter B., Hill K.J., Charalambous M., Wagner K.J. et al. BASP1 is a transcriptional cosuppressor for the Wilms' tumour suppressor protein WT1 // Mol. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 537–549.
4. Rivera M.N., Haber D.A. Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney // Nat. Rev. Cancer. — 2005. — Vol. 5, № 9. — P. 699–712.
5. Roberts S.G.E. Transcriptional regulation by WT1 in development // Curr. Opin. Genet. Dev. — 2005. — Vol. 15, № 5. — P. 542–547.
6. Чурина С.К. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы) // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. — 1988. — Т. 74, № 11. — С. 1615–1621. / Tchurina S.K. Ecological and physiological aspects of the arterial hypertension prevalence in Leningrad (facts and hypotheses) // I.M. Sechenov Physiol. J. USSR [Fiziologicheskii Zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova]. — 1988. — Vol. 74, № 11. — P. 1615–1621 [Russian].
7. Hinojos C.A., Doris P.A. Altered subcellular distribution of Na⁺,K⁺-ATPase in proximal tubules in young spontaneously hypertensive rats // Hypertension. — 2004. — Vol. 44, № 1. — P. 95–100.
8. Hayashi K., Wakino S., Sugano N. et al. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney // Circ. Res. — 2007. — Vol. 100, № 3. — P. 342–353.
9. Hayashi K., Wakino S., Ozawa Y. et al. Ca channels and PKC in hypertension // Keio J. Med. — 2005. — Vol. 54, № 2. — P. 102–108.

Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения

А.О. Конради

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

Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова), заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702–68–10. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Конради Александра Олеговна).

Резюме

В обзоре приводятся данные современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии у пациентов различного возраста, а также патогенетические основы повышения артериального давления в зависимости от возраста. Помимо этого обсуждаются специфические проблемы целевых уровней артериального давления, профилактика когнитивных нарушений у пожилых, особенности побочных эффектов лекарств в различном возрасте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, возраст, когнитивная дисфункция, пожилые, кандесартан.

Hypertension treatment in the young age and in the elderly

A.O. Konradi

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7(812)702–68–10. E-mail: konradi@almazovcentre.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Vice-Director on Research of the Federal Almazov Medical Research Centre, the Head of the Hypertension Research Department at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The review assesses the current guidelines of hypertension treatment in different age groups and pathophysiology of hypertension according to age. Specific questions concerning prevention of cognitive decline in the elderly are also discussed as well as target blood pressure levels and side effects of the drugs.

Key words: hypertension, elderly, cognitive dysfunction, candesartan.

Статья поступила в редакцию 10.10.14 и принята к печати 17.10.14.

Актуальность проблемы

Предпринимающиеся сегодня во всем мире, включая Россию, комплексные усилия по ликвидации негативных демографических тенденций, с одной стороны, направлены на повышение рождаемости, с другой же — предполагают снижение смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых причин. В связи с этим актуальность коррекции главного фактора риска сердечно-

сосудистых катастроф у пожилых — артериальной гипертензии (АГ) — приобретает особый не только медицинский, но и социальный смысл. Предполагается привлечение внимания к этой проблеме врачей всех звеньев здравоохранения, наличие четкой позиции экспертов по многим вопросам и реальных рекомендаций для практикующих врачей в отношении выявления и лечения АГ у пожилых, целевых уровней артериального давления (АД) для

этой категории пациентов, рекомендуемых препаратов для снижения АД. Профилактические стратегии гораздо менее эффективны у пожилых, чем у молодых лиц. Высокая стоимость терапии может являться преградой успешной коррекции факторов риска, в том числе АГ. Поэтому любая рекомендация по лечению пожилых больных должна быть выверена с точки зрения соотношения стоимости и эффективности терапии. Напротив, молодой пациент с АГ — кандидат на пожизненное лечение, в связи с чем отдаленные эффекты, влияние на органы-мишени, переносимость лечения и приверженность ему приобретают у данной категории лиц первостепенное значение.

Последние Европейские рекомендации, говоря об особых категориях пациентов, впервые конкретизируют проблему и молодых, и пожилых пациентов; отдельно оговаривается такая группа, как больные с признаками когнитивной дисфункции, среди которых подавляющее большинство относится к контингенту лиц пожилого возраста [1].

Эпидемиология артериальной гипертензии и возраст

С возрастом наблюдается прогрессирующий рост распространенности АГ. Среди подростков и лиц моложе 30 лет АГ чаще встречается у мужчин, тогда как по мере старения увеличивается распространенность заболевания среди женщин. Распространенность АГ у пожилых высока — как минимум в два раза больше, чем у лиц в возрасте от 40 до 59 лет [2]. По современным критериям АГ выявляется у двух третей популяции старше 60 лет и у трех четвертей популяции старше 75 лет [3]. В значительной степени это объясняется выходом на первый план изолированной систолической АГ (ИСАГ). Изменение структуры АГ у пожилых лиц обусловлено изменениями патофизиологических механизмов повышения АД с возрастом. В молодом возрасте ведущую роль в повышении АД играют механизмы нарушенной барорефлекторной регуляции АД и сосудистой реактивности, функция резистивных сосудов, почечные механизмы. В пожилом возрасте на первый план начинает выходить изменение свойств сосудистой стенки крупных артерий, снижение их податливости и повышение жесткости. Это ведет не только к повышению систолического АД (САД), но и к снижению диастолического АД (ДАД) и росту пульсового АД, являющегося самостоятельным фактором риска [4].

Смертность от ИБС у пожилых в три раза выше, чем у лиц с АГ в сравнении с лицами с нормальным АД такого же возраста [5]. Недиagnostированные инфаркты миокарда часто наблюдаются у пожилых

лиц и наиболее типичны для больных АГ, что является дополнительным фактором, обуславливающим необходимость проведения ежегодной электрокардиографии пожилым людям с АГ [6]. У пожилых лиц так же, как и в общей популяции больных АГ, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) играет роль независимого фактора риска, что также отчасти связано с высоким пульсовым АД и его негативным воздействием на миокард [7, 8].

У пожилых больных АГ, как правило, отмечается поражение «органов-мишеней» в виде нарушений функции почек, немых инфарктов миокарда, транзиторных ишемических атак, болезней периферических артерий, ретинопатии. Так, по данным Фрамингемского исследования как минимум 60 % пожилых мужчин и 50 % женщин того же возраста имеет по крайней мере одно из вышеперечисленных состояний [9]. Это автоматически относит их к группе высокого риска и требует интенсивной терапии с учетом наличия этих органических изменений. Кроме этого, АГ сама по себе может приводить к энцефалопатии и острой сердечной недостаточности. Ее влияние на ускорение атеросклероза носит комплексный характер, включая нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, тромбогенез, дисфункцию эндотелия и другие факторы. Изолированная АГ наблюдается менее чем у 20 % больных. Очень часто АГ у пожилых лиц является составной частью метаболического синдрома, что также накладывает отпечаток на повышение риска и особенности терапии [10].

Патофизиология артериальной гипертензии у лиц различного возраста

Эластические свойства артерий в значительной степени определяются структурой меди. В строении меди аорты и ее крупных ветвей имеется особенность, заключающаяся в тесной связи между эластической мембраной и гладкомышечными клетками, что создает сократительно-эластические элементы, расположенные таким образом, что они развивают максимальное усилие сопротивления в ответ на растяжение сосуда. Абдоминальная аорта содержит больше эластина, чем коллагена, но по мере продвижения по сосудистому дереву баланс быстро смещается в сторону доминирования коллагеновых волокон. При каждой систоле аорта испытывает самое большое напряжение среди всех сосудов и благодаря своей буферной функции гасит пик САД по ходу сосудистого дерева.

Эластин является самым стабильным белком человека, а его период полужизни составляет около 40 лет. Несмотря на такую стабильность, на шестом десятке человеческой жизни за счет 2 миллиардов

выполненных сокращений сердца происходит постепенная фрагментация эластиновых волокон и пластинок, что сопровождается изменениями экстрацеллюлярного матрикса в виде продукции коллагена и отложения кальция. Этот диффузный дегенеративный процесс приводит к повышению жесткости сосудов эластического типа и росту пульсового АД [11].

Гемодинамика у молодых лиц с АГ характеризуется первоначальным высоким выбросом (СВ) с последующим развитием стойкого повышения периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Напротив, у пожилых лиц с АГ, как правило, имеется нормальный или даже низкий выброс в сочетании с незначительным повышением ПСС и существенным повышением сосудистой жесткости. АГ ведет к повышению жесткости сосудистой стенки за счет как анатомических, так и функциональных причин. У пожилых лиц имеется выраженное повышение

жесткости аорты и ее ветвей, вовлекающее также артерии мышечного типа. Основные различия молодых и пожилых пациентов с АГ с точки зрения ее патофизиологии приведены в таблице 1 [12].

Многие авторы полагают, что эти два типа АГ представляют собой различные заболевания (с перекрестом) и даже предлагают новую классификацию АГ на основании поражения сосудов различного калибра [13] (табл. 2).

Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что среди лиц с ИСАГ лишь 40 % приобретают ее вследствие имевшейся в более молодом возрасте систоло-диастолической АГ. Остальные 60 % проходят к ИСАГ прямо из группы «высокого нормального» АД [13].

Повышение амплитуды отраженной пульсовой волны за счет растущей сосудистой жесткости представляется важнейшим компонентом роста пульсового АД, которое, в свою очередь, в случае

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ (МОДИФИЦИРОВАНО ИЗ [12])**

Молодые пациенты	Пожилые пациенты
Нормальная структура эластина	Дегенерация эластина
Первоначально высокий, в последующем нормальный СВ	Нормальный или низкий СВ
ПСС первоначально нормальное, в последующем повышенное	Нормальное или незначительно повышенное ПСС
Функциональное повышение жесткости крупных артерий	Структурное повышение жесткости крупных артерий
Систолодиастолическая АГ ИДАГ	ИСАГ
Нормальное ПД	Повышение ПД

Примечание: СВ — сердечный выброс; ПСС — периферическое сосудистое сопротивление; АГ — артериальная гипертензия; ИДАГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия; ПД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 2

**ПРЕДЛАГАЕМАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ МЕХАНИЗМА И ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ РАЗЛИЧНОГО КАЛИБРА (ПО IZZO J., 2008 [13])**

Тип (фенотип)	Механизмы	Клинические проявления
I. Гипертензия малых сосудов (артериолярная)	Повышение ПСС и толщины сосудистой стенки	Повышение диастолического и среднего АД
II. Гипертензия больших сосудов (аорты)	Повышение импеданса аорты	ИСАГ, повышение пульсового АД
III. Нейроваскулярная гипертензия	Нарушение центральной команды, рефлекторных механизмов и сосудистой реактивности	Феномен «белого халата», постуральная гипотензия, повышение вариабельности АД

Примечание: ПСС — периферическое сосудистое сопротивление; АД — артериальное давление; ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия.

отсутствия адекватного лечения способствует дальнейшему нарастанию жесткости сосудистой стенки. Уровень пульсового АД зависит еще и от обратной отраженной волны от дистальных артерий и артериол [11, 12]. У молодых пациентов отраженная волна возвращается к восходящей аорте во время диастолы и служит для повышения среднего АД и, соответственно, поддержания коронарной перфузии. При этом наблюдается физиологический феномен амплификации давления, как пульсового, так и систолического. Поэтому давление на плечевой артерии на 15–25 мм рт. ст. выше, чем одновременно регистрируемое в аорте. С 20 до 70 лет, когда артерии становятся все более жесткими, скорость распространения пульсовой волны удваивается, отраженная волна возвращается к аорте значительно раньше во время поздней систолы и тем самым повышает («аугментирует») САД в аорте, снижает ДАД и повышает пульсовое АД. В связи с этим центральное АД повышается за счет двух механизмов — собственно повышения САД при увеличении жесткости аорты и вследствие наличия ранней отраженной волны.

Важно, что при одинаковом уровне САД больной с ИСАГ имеет более высокий риск, чем пациент с систоло-диастолической АГ. Европейские рекомендации по АГ 2007 года впервые ввели пульсовое давление у пожилых как фактор риска и отнесли всех больных с повышением САД более 160 мм рт. ст. при диастолическом АД менее 70 мм рт. ст. к группе высокого риска. Правильная оценка в пожилом возрасте предполагает первоначальное определение САД, а в дальнейшем перерасчет риска, исходя из уровня пульсового АД [13].

Проблема целевых значений артериального давления

Для молодых лиц все современные рекомендации устанавливают целевой уровень САД 140 мм рт. ст. и диастолического АД — 90 мм рт. ст. По поводу пожилых лиц существуют некоторые расхождения позиций. В целом выгода от лечения АГ в пожилом возрасте бесспорна и доказана большим количеством исследований и их метаанализов. До 2008 года считалось, что тезис о целесообразности активного лечения пожилых пациентов безоговорочно справедлив лишь для лиц моложе 80 лет. При этом экспертами признавалось, что если пациент получает эффективную терапию и достигает возраста 80 лет, то не существует никаких оснований к ее отмене или модификации. Досрочно прекращенное исследование HYVET [14] показало бесспорные преимущества лечения АГ в этой подгруппе пациентов, выявив снижение смертности на 21 %, сни-

жение числа инсультов на 30 % (фатального — на 39 %) и снижение случаев сердечной недостаточности на 64 %.

Согласно Европейским рекомендациям 2013 года существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. снижение его до 140–150 мм рт. ст. У больных АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, может быть целесообразным снижение САД до < 140 мм рт. ст., в то время как у пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД следует выбирать в зависимости от индивидуальной переносимости. У лиц старше 80 лет с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать САД до 140–150 мм рт. ст., при условии, что они находятся в удовлетворительном состоянии физического и психического здоровья. У ослабленных больных пожилого и старческого возраста рекомендуется оставлять решение об антигипертензивной терапии на усмотрение лечащего врача, при условии наблюдения за клинической эффективностью лечения. Когда больной АГ, получающий антигипертензивную терапию, достигает 80 лет, целесообразно продолжать эту терапию, если она хорошо переносится. Американские рекомендации JNC 8 в целом приняли целевой уровень АД для лиц старше 60 лет как 150 мм рт. ст., что неоднократно было подвергнуто критике со стороны экспертов [15].

В отношении молодых пациентов рекомендации подчеркивают, что, несмотря на отсутствие четких данных рандомизированных клинических исследований, лечение при стойкой АГ рекомендуется, особенно при наличии других факторов риска. При изолированном повышении САД и при гипертензии «белого халата» без органических поражений рекомендовано наблюдение. Отмечено, что бета-блокаторы не являются препаратами первой линии у молодых [1].

Очень важно отметить, что ожидаемая продолжительность лечения молодого пациента высока, одновременно высок риск ряда побочных эффектов терапии и плохой приверженности; данных по жестким конечным точкам нет и не может быть. В связи с этим при выборе терапии предпочтение должно отдаваться препаратам с хорошей переносимостью и благоприятным метаболическим профилем, а также способствующим торможению процессов структурного ремоделирования сердечно-сосудистой системы, почек и других органов-мишеней. Таким требованиям сегодня отвечают в первую очередь блокаторы рецепторов ангиотензина II, имеющие оптимальный профиль переносимости и боль-

шое количество доказанных органопротективных свойств (исключение составляют молодые женщины, планирующие иметь детей). В частности, кандесартан при длительном приеме обладает доказанным благоприятным эффектом на гипертрофию левого желудочка, ремоделирование сосудистой стенки, а также на показатели углеводного и липидного обмена. Равномерный эффект в течение суток, отсутствие вариабельности АД и хорошая переносимость обеспечивают в этом случае лучшую приверженность терапии при однократном приеме препарата в сутки. Длительность эффекта позволяет избежать подъема АД при случайном пропуске дозы, что в равной степени важно для лиц и молодого, и пожилого возраста.

Лечение АГ у пожилых в большей степени основывается на данных клинических исследований. Практически все основные классы антигипертензивных препаратов, включая бета-блокаторы, доказали положительный эффект применения у пожилых в отношении снижения риска развития осложнений и смертности. У больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты, хотя при ИСАГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция. При этом значимость снижения АД у пожилых в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий велика, как ни в одной другой подгруппе, что связано с достаточно высокой частотой этих осложнений у этих пациентов и большим их количеством в ходе проведения исследований. Так, снижение риска развития инсульта при назначении антигипертензивной терапии у пожилых составляло в различных исследованиях от 37 до 47 %.

Бесспорная необходимость достижения целевых значений АД в подгруппе пожилых лиц сталкивается с двумя препятствиями. Во-первых, существуют очень большие объективные трудности в достижении этих целевых значений, в первую очередь САД, особенно при ИСАГ. Во-вторых, существует потенциальная опасность низких значений АД, в том числе ДАД. За необходимость введения нижнего безопасного предела снижения АД в основном выступают неврологи, опасаящиеся, что при избыточном снижении АД происходит повышение риска мозговых осложнений и нарушения ауторегуляции мозгового кровотока. Хорошо известны противоречия между результатами исследования SHEP [16], в котором снижение ДАД менее 70 мм рт. ст. (и особенно менее 60 мм рт. ст.) сопровождалось повышением риска и связывалось с избыточностью терапии, и исследованием Syst-Eur, в котором снижение АД даже до 55 мм рт. ст. не сопровождалось ухудшением прогноза пациентов

[17]. Метаанализ ряда исследований показал, что снижение АД до уровня менее 120/60 мм рт. ст. сопровождалось повышением риска, но не доказал причинно-следственную связь между лечением и риском у этих пациентов. В целом в настоящее время считается, что безопасный уровень снижения АД у пожилых лиц еще предстоит уточнить. Пожалуй, наиболее рациональным решением этого вопроса является указание на то, что достижение целевых значений АД целесообразно при условии хорошей переносимости последних, что отмечается во всех рекомендациях. Однако по понятным причинам эта формулировка сама по себе неизбежно ведет к увеличению роли такого фактора, как врачебная инертность, в структуре причин отсутствия интенсификации лечения у конкретного пациента, поскольку обеспечивает «легальную» возможность не достигать целевых значений.

Аналогично другим группам пациентов, лечение АГ у пожилых лиц следует начинать с мероприятий по изменению образа жизни. Снижение массы тела и ограничение потребления поваренной соли в этой группе пациентов имеет особое значение, но ожидаемые результаты соблюдения этих рекомендаций не очень обнадеживают. К сожалению, снижение массы тела у пожилых лиц происходит менее успешно, чем в более молодом возрасте. Еще меньшие надежды следует возлагать на увлечение физической активности, что, безусловно, целесообразно у таких пациентов, хотя и несущественно сказывается на уровне САД [18].

Необходимость комбинированной терапии у большинства пожилых пациентов с АГ прописана во всех современных рекомендациях, что делает вопрос о препаратах выбора (или «первой линии») не столь важным. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II в сочетании с небольшими дозами диуретиков высокоэффективно в данной подгруппе. При этом лучшая переносимость блокаторов рецепторов ангиотензина II и меньшая вероятность развития гипотензии, по мнению ряда авторов, делают применение блокаторов рецепторов ангиотензина II несколько более предпочтительным у пожилых, чем назначение ИАПФ [19].

Большинству пожилых пациентов для успешного контроля уровня АД требуется два препарата и более. Идеальным лечением для пожилого больного является простое, хорошо переносимое лечение с отсутствием отрицательных метаболических эффектов. Снижение АД у пожилого пациента ведет к значимому уменьшению риска смерти, а также инсульта, инфаркта миокарда, поражения почек, деменции.

Последние данные эпидемиологии говорят о том, что на Земле живет не менее 24 миллионов людей с клиническими признаками деменции, при этом 60 % приходится на развитые страны [20]. У пожилых лиц могут наблюдаться различные варианты деменции (болезнь Альцгеймера, сосудистая, смешанная деменция), но для всех из них АГ является фактором риска, а успешная терапия замедляет прогрессирование когнитивных расстройств. С точки зрения выбора препаратов предпочтение отдается антагонистам кальция и блокаторами рецепторов к ангиотензину II [21]. Данные исследований MOSES [22] и OSCAR [23] продемонстрировали возможности улучшения когнитивной функции у больных АГ, в том числе пожилого возраста, на фоне лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II. Вопрос о переносимости снижения АД у больных с когнитивными расстройствами остается открытым. Бесспорно, что если снижение АД сопровождается существенным ухудшением когнитивной функции, то оно должно быть уменьшено или даже прервано. В дальнейшем возможна повторная попытка достижения целевых значений АД.

Одним из крупных исследований, изучавших вопрос о когнитивной дисфункции, инсульте и антигипертензивной терапии, было исследование SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) [24]. Оно представляло собой проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах, в которое было включено 4937 пожилых пациентов с АГ; наблюдение за ними осуществлялось в течение 3–5 лет, что составило 18445 пациенто-лет терапии. Первичная конечная точка в исследовании была комбинированным показателем сердечно-сосудистой смертности, частоты развития несмертельного инсульта и несмертельного ИМ. Пациенты получали либо кандесартан (Атаканд, AstraZeneca, Швеция) в дозировке 8–16 мг в сутки, либо стандартную терапию. Первичная точка наступила у 242 пациентов на терапии кандесартаном и у 268 в группе контроля, что обеспечило снижение риска на 10,9 % (95 % доверительный интервал от —6,0 до 25,1, $p = 0,19$). Это исследование, которое планировалось как плацебо-контролируемое, по сути доказало возможности кандесартана в лечении больных пожилого возраста в отношении профилактики жестких конечных точек; в то же время снижение нефатального инсульта было статистически значимым. В целом исследование показало незначимое снижение риска любого инсульта (на 24 %) в группе кандесартана ($p = 0,056$), значимое снижение риска несмертельного инсульта (на 28 %) в группе кандесартана ($p = 0,04$), а также значимое снижение риска смертельного и несмертельного

инсульта (на 42 %) у пациентов с ИСАГ в группе кандесартана ($p = 0,049$). В подысследовании по когнитивной функции не было отличий между группами в процессе наблюдения, но при терапии, основанной на кандесартане, отмечено увеличение уровня внимания и эпизодической памяти.

С точки зрения фармакологии не следует забывать о том, что пожилой пациент также находится в группе риска развития побочных эффектов вследствие нарушений взаимодействия лекарств с пищей, а также особенностей фармакокинетики и фармакодинамики [25]. Сопутствующие болезни, полипрагмазия, различного рода нарушения питания и особенности метаболизма приводят к повышению такого риска. Анорексия, болезни желудочно-кишечного тракта, деменция, депрессивные расстройства, социальные и экономические факторы — всё это имеет значение в отношении фармакодинамики у пожилых пациентов. Также должны учитываться снижение зрительных и механических способностей к приему препаратов, нарушения глотания. В связи с этим, прежде чем составить конкретный план приема лекарств и питания у пожилого человека, необходимо очень внимательно проанализировать его личностные и медицинские особенности, образ жизни и другую патологию, чтобы минимизировать число и кратность приема лекарств.

Причины недостаточного контроля АД у пожилых достаточно очевидны, в то время как пути реального улучшения ситуации не вполне ясны в настоящее время. САД само по себе трудно поддается контролю, а возраст является независимым фактором, затрудняющим снижение САД. При этом абсолютный уровень САД у пожилых лиц выше, чем в более молодом возрасте, и, соответственно, для достижения его целевого уровня необходимо более существенное снижение АД относительно исходного, что, безусловно, еще больше затрудняет успешное решение этой задачи.

Исследования некоторых авторов показывают, что лица старше 75 лет могут испытывать не только затруднения с правильным приемом нескольких лекарственных препаратов, но и с элементарным извлечением препаратов из блистеров, а также зачастую неспособны воспроизвести ежедневный прием медикаментов даже по привычной схеме. Нарушения зрения ведут к проблемам при чтении инструкций и врачебных назначений. Все эти обстоятельства должны привлечь внимание экспертов в отношении реальности предлагаемых схем терапии пожилых пациентов, необходимости указания на необходимость использования в этой группе паци-

ентов препаратов длительного действия, не имеющих выраженного синдрома отмены, использования фиксированных лекарственных комбинаций и так далее. В противном случае мы рискуем рекомендовать пациентам эффективное лечение, которое они не смогут получить на практике [26–30].

Если суммировать сегодня потенциальные преимущества блокаторов рецепторов ангиотензина II у пожилых, то к ним можно отнести: идеальный профиль переносимости, однократный прием, снижение вариабельности АД и риска ортостатических реакций, снижение риска эффекта пропуска дозы, органопротективный эффект, особенно снижение риска развития инсульта и когнитивных нарушений, а также оптимальное сочетание с тиазидными диуретиками и антагонистами кальция при комбинированной терапии.

Заключение

В целом наше понимание патофизиологии и оптимального лечения АГ у пациентов различного возраста в последние годы существенно продвинулось. Это связано с переоценкой роли пульсового АД, с получением убедительных данных о необходимости лечения АГ в любом возрасте, с изучением эффектов различных препаратов и их комбинаций. Однако ряд моментов, особенно касающихся выбора оптимальной тактики лечения, остается невыясненным, что делает актуальными дальнейшие исследования в этой области. Каково прогностическое значение и оптимальное лечение молодых пациентов, получающих антигипертензивные препараты на протяжении десятков лет? Существует ли идеальное лечение, обеспечивающее улучшение эластических свойств артерий? Насколько агрессивны мы должны быть в лечении пожилых пациентов, особенно при наличии деменции? Все эти вопросы еще предстоит уточнить в будущем. Однозначно одно: патогенез и течение АГ у молодых и пожилых лиц столь различны, что не позволяют автоматически переносить на эти субпопуляции результаты исследований, полученные в других возрастных диапазонах. Это требует специального подхода к обследованию и лечению таких пациентов и особого внимания к ним при написании практических рекомендаций.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании AstraZeneca (Швеция).

Литература

1. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European

Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.

2. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004 // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 31, № 49. — P. 69–75.

3. Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D., L'Italien G.J., Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, № 3. — P. 869–874.

4. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 594–599.

5. Kannel W.B., Dannenberg A.L., Abbott R.D. Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham Study // *Am. Heart J.* — 1985. — Vol. 109, № 3, Pt. 1. — P. 581–585.

6. Pannier B., Brunel P., Aroussey W.E., Lacolley P., Safar M.E. Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension // *J. Hypertens.* — 1989. — Vol. 7, № 2. — P. 127–132.

7. Gardin J.M., Gottdiener J.S., Wong N.D. et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29, № 5. — P. 1095–1103.

8. Rutan G.H., McDonald R.H., Kuller L.H. A historical perspective of systolic vs diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 42, № 7. — P. 663–673.

9. Kannel W.B., Wilson P.W.F., Silbershatz H. et al. Epidemiology of risk factor clustering in elevated blood pressure // Gotto A.M., Lenfant C., Paoletti R. (eds). *Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease.* — The Netherlands: Kluwer Academic Publishers and Fondazione Giovanni Lorenzini, 1998. — P. 325–333.

10. Reaven G.M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology clinical course of hypertension // *Am. J. Med.* — 1991. — Vol. 90, № 2A. — P. 7S–12S.

11. Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38, № 4. — P. 914.

12. Franklin S. Hypertension in older people: part 1 // *J. Clin. Hypertens.* — 2006. — Vol. 8, № 6. — P. 444–449.

13. Izzo J. Stagnation and the critical need for hypertension subtyping // *Clin. Hypertens.* — 2008. — March. — Vol. 10, № 3. — P. 174–175.

14. Mancia G., Grassi G. Treating very elderly hypertensive patients is rewarding: the HYVET results // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2008. — Vol. 10, № 4. — P. 301–302.

15. Mahvan T.D.I., Mlodinow S.G. JNC 8: What's covered, what's not, and what else to consider // *J. Fam. Pract.* — 2014. — Vol. 63, № 10. — P. 574–584.

16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Am. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3264.

17. Williams B.R., Kim J. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations // *Drugs Aging.* — 2003. — Vol. 20, № 6. — P. 445–463.

18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.

19. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // J. Am. Med. Assoc. — 1998. — Vol. 279, № 23. — P. 1903–1907.
20. Tu K., Campbell N.R.C., Chen Z., McAlister F.A. Use of beta-blockers for uncomplicated hypertension in the elderly: a cause for concern // J. Hum. Hypertens. — 2007. — Vol. 21, № 4. — P. 271–275.
21. Rodgers J.E., Patterson J.H. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2001. — Vol. 58, № 8. — P. 671–683.
22. Schrander J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES study) // Stroke. — 2005. — Vol. 36, № 6. — P. 1218–1226.
23. Petrella R.J.1, Shlyakhto E.V., Konradi A.O. et al. OSCAR Publication Group. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2012. — Vol. 14, № 2. — P. 78–84.
24. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, № 6. — P. 1175–1180.
25. Akamine D., Filho M.K., Peres C.M. Drug-nutrient interactions in elderly people // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2007. — Vol. 10, № 3. — P. 304–310.
26. Oliveria S.A., Lapuerta P., McCarthy B.D. et al. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162, № 4. — P. 413–420.
27. Hajjar I., Miller K., Hirth V. Age-related bias in the management of hypertension: a national survey of physicians' opinions on hypertension in elderly adults // J. Gerontol. — 2002. — Vol. 57A, № 8. — P. M487–M491.
28. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // Drugs. — 2002. — Vol. 62, № 3. — P. 443–462.
29. Franklin S.S. Systolic blood pressure: it's time to take control // Am. J. Hypertens. — 2004. — December. — Vol. 17, № 12, Pt. 2. — P. 49S–54S.
30. Ekpo E.B., Shah I.U., Fernando M.U., White A.D. Isolated systolic hypertension in the elderly: survey of practitioners' attitude and management // Gerontology. — 1993. — Vol. 39, № 4. — P. 207–214.

Взаимосвязь между структурными изменениями сосудов шеи и когнитивными функциями у пациентов с метаболическим синдромом

И.Б. Зуева¹, Е.Л. Урумова¹, Д.С. Кривоносов¹, Р.В. Голикова²

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

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

Зуева И.Б. — доктор медицинских наук, руководитель группы когнитивных нарушений ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Урумова Е.Л. — научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Кривоносов Д.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы когнитивных нарушений ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Голикова Р.В. — кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: + 7(812)702-68-11. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Актуальность. Атеросклероз в сонных артериях тесно связан с развитием инсульта, когнитивного дефицита и деменции. Остается неясным влияние локализации изменений в сонных артериях на развитие когнитивного дефицита. **Цель исследования** — проанализировать взаимосвязь показателей когнитивных функций и структурных изменений сонных артерий у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **Материалы и методы.** В исследование были включены 178 пациентов. Были сформированы 2 группы. В первую группу вошли 80 пациентов (44,94 %) с МС без когнитивных нарушений при проведении скринингового исследования. Вторую группу составили 98 пациентов (55,06 %) с МС и когнитивными расстройствами. Всем пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование, когнитивный вызванный потенциал (КВП) для оценки когнитивных функций, определялась толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий. **Результаты.** В группе пациентов с МС и когнитивным дефицитом, по сравнению с группой без когнитивных расстройств, отмечалось увеличение ТИМ внутренней сонной артерии ($p < 0,01$) и бифуркации ($p < 0,01$). Выявлена корреляция между ТИМ внутренней сонной артерии и бифуркации и результатом тестирования Mini-Mental State Examination ($p < 0,01$), быстротой реакции и способностью концентрировать внимание ($p < 0,01$), показателем запоминания, хранения и воспроизведения информации ($p < 0,01$). Выявлена взаимосвязь между ТИМ внутренней сонной артерии и бифуркации и латентным периодом КВП ($p < 0,01$). **Выводы.** Увеличение ТИМ в зоне внутренних сонных артерий и бифуркации связаны с развитием когнитивных нарушений как по данным нейропсихологического тестирования, так и когнитивного вызванного потенциала.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, толщина комплекса интима-медиа, метаболический синдром, когнитивный вызванный потенциал.

The relationship between structural change of neck vessels and cognitive functions in patients with metabolic syndrome

I.B. Zueva¹, E.L. Urumova¹, D.S. Krivonosov¹, R.V. Golikova²

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg, Russia, 197341. Tel: + 7(812)496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Head of the Laboratory of Cognitive Disorders at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Background. Carotid atherosclerosis is closely connected with the development of stroke, cognitive deficits and dementia. The impact of the localization of carotid atherosclerosis on the development of cognitive deficits remains unclear. **Objective.** To analyze the relationship between the indicators of cognitive functions and structural changes of the carotid arteries in patients with metabolic syndrome (MS). **Design and methods.** The study included 178 patients divided into 2 groups. The first group included 80 patients (44,94 %) with MS without cognitive impairment. The second group consisted of 98 patients (55,06 %) with MS and cognitive disorders. All patients underwent neuropsychological testing, cognitive evoked potential (EP) for the assessment of cognitive functions, and the thickness of intima-media (TIM) of the carotid arteries was determined. **Results.** There was an increase in TIM of the internal carotid artery ($p < 0,01$) and bifurcations ($p < 0,01$) in the group of patients with MS and cognitive deficit compared to the group without cognitive disorders. The correlation was established between the TIM of the internal carotid artery and bifurcations and the results of Mini-Mental State Examination test ($p < 0,01$), as well as responsiveness and concentration ($p < 0,01$), an indicator of memory, storage and display of information ($p < 0,01$). We also have found a significant relationship between TIM of the internal carotid artery, bifurcation and the cognitive EP latency period ($p < 0,01$). **Conclusions.** According to the neuropsychological testing and cognitive evoked potentials the increase of TIM in the internal carotid artery and bifurcations is associated with the development of cognitive impairment.

Key words: cognitive dysfunction, intima-media thickness, metabolic syndrome, cognitive evoked potential.

Статья поступила в редакцию 31.07.14 и принята к печати 09.08.14.

Введение

Атеросклероз сонных артерий лежит в основе цереброваскулярных заболеваний и тесно связан с развитием инсульта, когнитивного дефицита и деменции [1–4]. В большинстве исследований оценивалась взаимосвязь между атеросклеротическими изменениями в сонных артериях и когнитивными функциями у пациентов с наличием цереброваскулярных симптомов. В эти исследования включались в основном больные с выраженными стенозами в сонных артериях [5, 6]. Ряд исследователей показал, что при незначительном стенозировании и отсутствии симптомов, обусловленных атеросклеротическим поражением сонных артерий, у пациентов отмечается снижение нейропсихологических характеристик [7, 8]. В 2011 году было проведено исследование, в котором участвовали 2 794 человека в возрасте от 21 до 84 лет. Об атеросклеротических изменениях судили по толщине комплекса «интима-медиа» (ТИМ) и наличию бляшки в сонных артериях. Когнитивные функции оценивали с помощью шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). В результате проведенного исследования была выявлена значимая взаимосвязь между изменениями в сонных артериях и когнитивными функциями в целом [8].

Традиционные сосудистые факторы риска связаны как с атеросклеротическим процессом в сонных

артериях, так и с когнитивным дефицитом. Сочетание абдоминального ожирения с двумя или тремя компонентами метаболического синдрома (МС) ассоциированы с увеличением ТИМ сонных артерий [9–13]. Патофизиология этих процессов остается неясной [9, 10, 14]. Стеноз и ТИМ сонных артерий отражает различные стадии и выраженность атеросклеротического процесса. ТИМ рассматривается как маркер субклинического атеросклероза. Взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом и ТИМ сложна и, возможно, отражает взаимодействие этих двух процессов. С одной стороны, стеноз сонных артерий в большей степени связан с атеросклеротическим процессом. С другой стороны, ТИМ и стеноз сонных артерий связаны с сердечно-сосудистыми событиями, такими как инсульт и инфаркт миокарда [15–17]. Показано, что ТИМ может быть ассоциирована с изменениями головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пожилых пациентов [18]. Аналогичных данных в группах больных молодого и среднего возраста практически нет. Оценка атеросклеротического процесса в разных областях сонных артерий может играть важную роль при цереброваскулярных заболеваниях и когнитивном дефиците [19]. Ряд авторов отмечает, что в зависимости от сосудистых факторов риска локализация поражения сонных артерий может быть различной

[20]. Обсуждаемым вопросом в литературе остается влияние локализации изменений в сонных артериях на когнитивный дефицит.

Цель настоящего исследования — проанализировать взаимосвязь показателей когнитивных функций и структурных изменений сонных артерий у пациентов с МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 178 пациентов (табл. 1). Были сформированы 2 группы. В первую группу вошли 80 пациентов (44,94 %) с МС без когнитивных нарушений при проведении скринингового исследования. Вторую группу составили 98 пациентов (55,06 %) с МС и когнитивными расстройствами.

Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность АГ, ожирения и показатели «офисных» измерений артериального давления (АД) были сопоставимы в обследованных группах.

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей: окружности талии, окружности бедер, индекса массы тела (ИМТ). Проводилось три измерения АД с интервалом в 2 минуты, в положении сидя, после 5 минут покоя по стандартной методике.

Глюкоза плазмы, показатели липидного спектра, С-реактивный белок (СРБ) определялись с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C8000, Германия).

Уровень инсулина в плазме крови определяли иммуноферментным анализом на микрочастицах (МИФА)-AxSymInsulin.

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте.

Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 балла оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, CFQ > 1 балла — как показатель негативной оценки собственных когнитивных функций. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS).

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала КВП (P300) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select. Методика исследования P300 основывается на «odd ball» — парадигме, когда в случайной последовательности подаются серии двух стимулов, среди которых есть «незначимые» (частые) и «значимые» (редкие) стимулы, которые исследуемый должен сосчитать. Для регистрации КВП применяли стимуляцию в виде случайного события в ответ на слуховые стимулы. Использовали слуховой стимул в виде щелчка с отличающимся тоном на значимый стимул. Использовали стимулы с длительностью — 50 мс, частотой подачи значимого стимула 2000 Гц и вероятностью 20–30 %; для незначимых стимулов применяли параметры 1000 Гц

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	МС без КН n = 80 (1 группа)	МС с КН n = 98 (2 группа)
Возраст, лет	47,49 ± 6,49	47,76 ± 5,17
Пол, муж./жен., абс. (%)	48 (60 %) / 32 (40 %)	46 (46,93 %) / 52 (53,07 %)
ИМТ, кг/м ²	30,92 ± 3,30	32,70 ± 4,74 *
ОТ, см	99,40 ± 9,93	103,33 ± 11,32 *
ОБ, см	111,94 ± 7,66	113,54 ± 12,54 *
САД, мм рт. ст.	144,06 ± 13,05	146,18 ± 14,30
ДАД, мм рт. ст.	89,14 ± 8,55	90,85 ± 10,21

Примечание: МС — метаболический синдром; КН — когнитивные нарушения; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление, измеренное «офисным» способом; ДАД — диастолическое артериальное давление, измеренное «офисным» способом; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

и вероятность 70–80 %. Интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 секунда. Применялась бинауральная стимуляция. Эпоха анализа — 750–1000 мс. Число усреднений — 30–70 отдельно для значимых и незначимых стимулов. Частотная полоса 0,5–30 Гц. Клиническое значение имели ответы на значимые стимулы.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid 7Pro (НР, США) по стандартной методике линейным датчиком 10 МГц. ТИМ измерялось по методике Р. Pignoli как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвета интимы и медиа-адвентиции, в поперечном сечении [22]. В качестве нормы экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 году выбраны значения толщины стенки < 0,9 мм, утолщение ТИМ 0,9–1,3 мм, а критерием бляшки обозначен ТИМ, равный 1,3 мм.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараме-

трических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. При систематизации и статистической обработке данных различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе пациентов с МС и когнитивными нарушениями по сравнению с группой контроля было выявлено увеличение ТИМ (табл. 2). В группе пациентов с МС и когнитивным дефицитом по сравнению с группой без когнитивных расстройств отмечалось увеличение ТИМ внутренней сонной артерии (ВСА) справа ($0,095 \pm 0,017$ и $0,087 \pm 0,015$ см соответственно, $p < 0,01$), ТИМ ВСА слева ($0,097 \pm 0,015$ и $0,091 \pm 0,014$ см соответственно, $p < 0,05$), ТИМ бифуркации справа ($0,098 \pm 0,016$ и $0,092 \pm 0,015$ см соответственно, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($0,095 \pm 0,014$ и $0,090 \pm 0,013$ см соответственно, $p < 0,01$).

По результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между ИМТ и ТИМ ВСА ($r = 0,39$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,36$, $p < 0,01$). Отмечена корреляция между ТИМ и параметрами

Таблица 2

СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ШЕИ ПАЦИЕНТОВ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	МС без КН n = 80	МС с КН n = 98
ТИМ ВСА справа, см	$0,087 \pm 0,015$	$0,095 \pm 0,017^*$
ТИМ ВСА слева, см	$0,091 \pm 0,014$	$0,097 \pm 0,015^*$
ТИМ бифуркации справа, см	$0,092 \pm 0,015$	$0,098 \pm 0,016^*$
ТИМ бифуркации слева, см	$0,090 \pm 0,013$	$0,095 \pm 0,014^*$

Примечание: МС — метаболический синдром; КН — когнитивные нарушения; ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; ВСА — внутренняя сонная артерия; * — $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов без когнитивных нарушений.

Таблица 3

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ТОЛЩИНОЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ И КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Показатель	MMSE	CFQ	Часы	Тест Шульте	Проба Векслера	10 слов
ТИМ ВСА справа	$r = -0,54$	$r = 0,36$	$r = -0,42$	$r = 0,46$	$r = -0,38$	$r = -0,40$
ТИМ ВСА слева	$r = -0,57$	$r = 0,36$	$r = -0,51$	$r = 0,51$	$r = -0,51$	$r = -0,48$
ТИМ бифуркации справа	$r = -0,48$	$r = 0,25$	$r = -0,35$	$r = 0,42$	$r = -0,41$	$r = -0,43$
ТИМ бифуркации слева	$r = -0,49$	$r = 0,28$	$r = -0,37$	$r = 0,45$	$r = -0,48$	$r = -0,38$

Примечание: MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; Часы — тест «рисования часов»; тест Шульте — тест на быстроту реакции и внимание; Проба Векслера — оценка памяти; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; ВСА — внутренняя сонная артерия; для всех значений $p < 0,01$.

липидного обмена, уровнем глюкозы плазмы крови, инсулина и СРБ. Также продемонстрирована взаимосвязь между уровнем общего холестерина и ТИМ ВСА ($r = 0,65$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,68$, $p < 0,01$).

Отмечалась положительная взаимосвязь между ТИМ ВСА ($r = 0,39$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,41$, $p < 0,01$) и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Выявлена статистически значимая связь между ТИМ ВСА ($r = -0,39$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = -0,41$, $p < 0,01$) и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. Была продемонстрирована корреляция между ТИМ ВСА ($r = 0,34$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,29$, $p < 0,01$) и уровнем глюкозы.

Выявлена взаимосвязь между уровнем инсулина и ТИМ ВСА ($r = 0,23$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,27$, $p < 0,01$). Отмечалась положительная корреляция между ТИМ ВСА ($r = 0,36$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации ($r = 0,28$, $p < 0,01$) и СРБ. Взаимосвязи между уровнем триглицеридов и ТИМ сосудов шеи выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа была выявлена значимая взаимосвязь между ТИМ сосудов шеи различных локализаций и когнитивными функциями (табл. 3). Была выявлена корреляция между ТИМ ВСА слева ($r = -0,57$, $p < 0,01$), ТИМ ВСА справа ($r = -0,54$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации справа ($r = -0,48$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($r = -0,49$, $p < 0,01$) и показателем шкалы MMSE. Отмечалась корреляция между ТИМ ВСА слева ($r = 0,51$, $p < 0,01$), ТИМ ВСА справа ($r = 0,46$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации справа ($r = 0,42$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и быстротой реакции и способностью концентрировать внимание. Выявлена ассоциация между ТИМ ВСА слева ($r = -0,48$, $p < 0,01$), ТИМ ВСА справа ($r = -0,40$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации справа ($r = -0,43$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($r = -0,38$, $p < 0,01$) и показателем запоминания, хранения и воспроизведения информации. Отмечалась взаимосвязь между ТИМ ВСА слева ($r = -0,51$, $p < 0,01$), ТИМ ВСА справа ($r = -0,38$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации справа ($r = -0,41$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($r = -0,48$, $p < 0,01$) и результатом теста памяти Векслера.

Продemonстрировано, что у пациентов с МС и когнитивными нарушениями отмечалась ассоциация между ТИМ, и латентным периодом КВП, и его амплитудой по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств.

Выявлена корреляция между ТИМ ВСА слева ($r = 0,48$, $p < 0,01$), ТИМ бифуркации слева ($r = 0,44$,

$p < 0,01$) и латентным периодом КВП, а также ТИМ бифуркации справа и амплитудой КВП ($r = -0,48$, $p < 0,01$).

Обсуждение

Вопрос об ассоциации когнитивных расстройств и структурных изменений сосудов шеи, а также о патофизиологии этих процессов, остается до сих пор спорным. Макрососудистые изменения могут быть одним из важных факторов, способствующих развитию когнитивного дефицита. Инсульт и сердечно-сосудистые заболевания — предикторы когнитивных расстройств и деменции [23, 24]. Когнитивная дисфункция и поражение белого вещества головного мозга связаны с субклиническим атеросклерозом и ТИМ [4].

Одним из механизмов развития когнитивного дефицита у пациентов с увеличением ТИМ ВСА может быть снижение регионарного мозгового кровотока [25]. В отличие от ряда других исследований, в нашей работе для оценки когнитивных функций были использованы не только скрининговые тесты (MMSE, FAB-тест, тест «рисования часов»), но и проведено углубленное нейропсихологическое тестирование [8–10]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что увеличение ТИМ ВСА и бифуркации ассоциировано со снижением параметров запоминания, хранения и воспроизведения информации, логической памяти, процесса ориентировки во времени и пространстве, зрительно-моторной скорости, способности концентрировать внимание. Некоторые авторы показали, что увеличение ТИМ связано со снижением регионарного мозгового кровотока в задней затылочной, передней височной области. Эти зоны связаны с функцией памяти [26, 27]. По-видимому, снижение мозгового кровотока в затылочной области может быть связано с развитием когнитивного дефицита у пациентов с увеличением ТИМ в сонных артериях [28].

В двух исследованиях было высказано предположение о различной локализации поражения сонных артерий в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска. G.S. Tell и соавторы в 1989 году показали, что нет разницы между локализацией поражения сонных артерий и такими факторами риска, как курение и АГ. Однако в факторный анализ исследователи не включили ХС ЛПНП. M. Espeland и соавторы в 1990 году оценивали ИМТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без нее. В подгруппе без ИБС авторы выявили взаимосвязь курения с локализацией атеросклеротических бляшек в зоне бифуркации, а не в общих сонных артериях. P. Rubba и соавторы в 2001 году получили сходные результаты и выявили

данную ассоциацию с другими традиционными факторами риска (АГ, ХС ЛПНП). Связь факторов риска с различным поражением сегментов сонных артерий, отличающихся друг от друга по геометрии, структуре сосудистой стенки может предопределять механизмы повреждения. ХС ЛПНП может способствовать раннему атеросклеротическому процессу в области бифуркации, где содержится больше макрофагов [30]. В общих сонных артериях в большей степени развивается гиперплазия, обусловленная АГ [20]. В нашем исследовании было показано, что у пациентов с МС и когнитивными нарушениями локализация изменений ТИМ не отличалась от результатов, полученных в группе без когнитивных расстройств. Отсутствие связи между локализацией атеросклеротического процесса в разных областях сонных артерий и сердечно-сосудистыми факторами риска может быть обусловлено тем, что в обследованной нами группе имело место сочетание факторов риска (АГ, уровень глюкозы, инсулина, ХС ЛПНП, СРБ), которые не были включены в исследования другими авторами. Следует отметить, что ТИМ как в зоне бифуркации, так и в области ВСА имела значение в развитии когнитивного дефицита и была значимо больше, чем у пациентов без когнитивного дефицита. По данным нейропсихологических тестов отмечалась взаимосвязь ТИМ ВСА и в зоне бифуркации не только с общим показателем когнитивного дефицита, но и с отдельными когнитивными функциями. Ряд исследователей отмечал связь ТИМ в области бифуркации и ВСА с когнитивным дефицитом [8, 28]. Нами показано, что обе локализации тесно связаны с результатами нейропсихологических тестов.

Лобная кора головного мозга, гипоталамус, таламус, рассматриваются исследователями как возможная зона генерации КВП головного мозга [31]. Эти структуры важны для процессов обучения и памяти [32]. Увеличение латентного периода и снижение амплитуды КВП связано с увеличением выраженности когнитивных расстройств, что было продемонстрировано у пациентов с болезнью Альцгеймера, Паркинсона, сосудистой деменцией [33, 34].

Ранее было показано, что у пациентов со значимыми стенозами сонных артерий отмечается увеличение латентного периода КВП [35]. Нами продемонстрировано, что у пациентов с МС и субклиническими проявлениями атеросклероза отмечается снижение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП. Выявлена связь между увеличением ТИМ различных локализаций (внутренняя сонная артерия, бифуркация) и количественными показателями когнитивных функций.

Выводы

1. Увеличение ТИМ как в зоне ВСА, так и в зоне бифуркации связано с развитием когнитивных нарушений.

2. Выявлена корреляция между ТИМ в области ВСА и бифуркации и уровнем когнитивных функций в целом, быстротой реакции и способностью концентрировать внимание, показателем запоминания, хранения и воспроизведения информации, логической памятью.

3. С увеличением ТИМ в области ВСА и бифуркации отмечается снижение амплитуды и увеличение латентного периода КВП.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Johnston S.C., O'Meara E.S., Manolio T.A. et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140, № 4. — P. 237–247.
2. Mathiesen E.B., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: the Tromsø study // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62, № 5. — P. 695–701.
3. Van Oijen M., Wittman J.C., Hofman A. et al. Atherosclerosis and risk for dementia // *Ann. Neurol.* — 2007. — Vol. 61, № 5. — P. 403–410.
4. Romero J., Seshadri S., Wolf P. et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia and aging and cognitive impairment: the Framingham study // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40, № 5. — P. 1590–1596.
5. Bo M., Massaia M., Speme S. et al. Cognitive function after carotid endarterectomy: Greater risk of decline in symptomatic patients with left internal carotid artery disease // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — Vol. 14, № 5. — P. 221–228.
6. Mocco J., Wilson D., Komotar R.J. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy // *Neurosurgery.* — 2006. — Vol. 58, № 5. — P. 844–850.
7. Harvey J. Leptin regulation of neuronal excitability and cognitive function // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 7, № 6. — P. 643–647.
8. Zhong W., Cruickshanks K.J., Huang J.H. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the beaver dam offspring study // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 219, № 1. — P. 330–333.
9. Cerhan J.R., Folsom A.R., Mortimer J.L. et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis risk in communities (Aric) study investigators // *Gerontology.* — 1998. — Vol. 44, № 2. — P. 95–105.
10. Knopman D., Boland L.L., Mosley T. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56, № 1. — P. 42–48.
11. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечнососудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 432–441. // Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L. et al. The relationship of cardiovascular risk factors with cognitive functions in patients of middle age // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 432–441 [Russian].

12. Johnson K.C., Margolis K.L., Espeland M.A. et al. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — Vol. 56, № 8. — P. 1449–1458.
13. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: The EVA MRI Cohort // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56, № 7. — P. 921–926.
14. Fine-Edelstein J.S., Wolf P.A., O'Leary D.H. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study // *Neurology.* — 1994. — Vol. 44, № 6. — P. 1046–1050.
15. Dempsey R.J., Diana A.L., Moore R.V. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk // *Neurosurgery.* — 1990. — Vol. 27, № 3. — P. 343–348.
16. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular health study collaborative research group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 1. — P. 14–22.
17. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American heart Association // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32, № 1. — P. 280–299.
18. Breteler M.M., Claus J.J., Grobbee D.E., Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam study // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 308, № 6944. — P. 1604–1608.
19. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. Carotid atherosclerosis measured by b-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 134, № 3. — P. 250–256.
20. Rubba P., Bond M.G., Covetti G. Site-specific atherosclerotic plaques in the carotid arteries of middle-aged women from southern Italy: Associations with traditional risk factors and oxidation markers // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32, № 9. — P. 1953–1959.
21. Yanez N.D., Kronmal R.A., Shemanski L.R. A regression model for longitudinal change in the presence of measurement error // *Ann. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 12, № 1. — P. 34–38.
22. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74, № 6. — P. 1399–1406.
23. Newman A.B., Fitzpatrick A.L., Lopez O. et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2005. — Vol. 53, № 7. — P. 1101–1107.
24. Savva G.M., Stephan. B.C. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41, № 1. — P. 41–46.
25. Sojkova J., Beason-Held L.L., Metter E.J. Intima-media thickness and regional cerebral blood flow in older adults // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41, № 2. — P. 273–279.
26. Cabeza R., Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 pet and fMRI studies // *J. Cogn. Neurosci.* — 2000. — Vol. 12, № 1. — P. 1–47.
27. Grady C.L. Functional brain imaging and age-related changes in cognition // *Biol. Psychol.* — 2000. — Vol. 54, № 1–3. — P. 259–281.
28. Komulainen P., Kivipelto M., Lakka T.A. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study // *Neuroepidemiology.* — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 207–213.
29. Tell G.S., Howard G., McKinney W. Risk factors for site specific extracranial carotid artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 42, № 6. — P. 551–559.
30. Espeland M., Tang R., Terry J.G. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30, № 5. — P. 1047–1055.
31. Frodl-Bauch T., Bottlender R., Hegerl U. Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300 // *Neuropsychobiology.* — 1999. — Vol. 40, № 2. — P. 86–94.
32. Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 22, № 1. — P. 61–70.
33. Polich J. Cognitive brain potentials // *Curr. Direct. Psychol. Sci.* — 1993. — Vol. 2. — P. 175 p.
34. Polich J. P300 clinical utility and control of variability // *J. Clin. Neurophysiol.* — 1998. — Vol. 15, № 1. — P. 14–33.
35. Kügler C.F., Vlajic P., Funk H., Raithel D., Platt D. The event-related P300 potential approach to cognitive functions of nondemented patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1995. — Vol. 43, № 11. — P. 1228–1236.

Адипокины и кардиометаболический синдром

М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради

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

Бояринова М.А. — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) «Эпидемиология артериальной гипертензии» научно-исследовательского отдела (НИО) артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Ротарь О.П. — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ «Эпидемиология артериальной гипертензии» НИО артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИО артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИЛ «Эпидемиология артериальной гипертензии», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru (Бояринова Мария Анатольевна).

Резюме

Ожирение является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения XXI века. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный эндокринный орган, производящий гормоны — адипокины. Адипокины являются одними из регуляторов чувствительности к инсулину, оксидативного стресса, энергетического обмена, свертываемости крови и воспалительных реакций. Именно поэтому адипокины могут являться реализаторами механизма негативного действия ожирения на сердечно-сосудистую систему. Изучение их патофизиологической роли может сделать адипокины терапевтической мишенью в борьбе с ожирением и ассоциированных с ним состояний.

Ключевые слова: адипокины, жировая ткань, ожирение.

Adipokines and cardiometabolic syndrome

M.A. Boyarinova, O.P. Rotar, A.O. Konradi

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, Research Laboratory «Epidemiology of hypertension», 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru (Maria A. Boyarinova, MD, a Researcher at the Research Laboratory «Epidemiology of hypertension» at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Obesity is one of the most important public health challenges of the XXI century. Currently, the adipose tissue is considered as an active endocrine organ producing hormones — adipokines. Adipokines are the regulators of insulin sensitivity, oxidative stress, energy metabolism, coagulation and inflammatory reactions. That's why adipokines may be retailers of mechanism of negative actions of obesity on the cardiovascular system. The study of their pathophysiological role will unveil the potential of adipokines as a therapeutic target in the treatment of obesity and associated conditions.

Key words: adipokines, adipose tissue, obesity.

Статья поступила в редакцию 08.09.14 и принята к печати 09.10.14.

Введение

Ожирение является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения XXI века. В мире около 1,6 миллиарда человек среди взрослого населения страдают избыточной массой тела, а около 400 миллионов человек имеют ожирение.

Избыточный вес и ожирение тесно связаны с возникновением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2-го типа, заболеваний опорно-двигательного аппарата, некоторых видов онкологических заболеваний. Именно поэтому изучение механизмов возникновения ожирения,

патофизиологических свойств и закономерностей этого процесса является важной и актуальной задачей для исследователей во всем мире.

В кардиологической практике у большого числа пациентов выявляется метаболический синдром (МС), который представляет собой комбинацию наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие МС в 5 раз повышает риск развития СД 2-го типа и в 2 раза — риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 5–10 лет [1] (у пациентов с МС в 2–4 раза выше риск инсульта, в 3–4 раза выше риск инфаркта миокарда в сравнении с лицами без МС) [2]. Наиболее часто встречающимся компонентом МС является абдоминальное ожирение. Жировая ткань, в том числе абдоминальный жир, представляет собой гетерогенную смесь адипоцитов, стромальных преадипоцитов, иммунных клеток, эндотелия и быстро реагирует на избыточное потребление пищи гиперплазией и гипертрофией адипоцитов [3]. В настоящее время восприятие жировой ткани как хранилища жирных кислот и аккумулятора энергии было заменено представлением о жировой ткани как об активном эндокринном органе, продуцирующем гормоны, — адипокины (первоначально были названы «адипоцитокины»), биологически активные низкомолекулярные белки. Именно висцеральный жир обладает наибольшей метаболической активностью, и по данным недавнего исследования является единственным значимым предиктором развития инсулинорезистентности [4]. Адипокины являются одними из регуляторов чувствительности к инсулину [5], оксидативного стресса [6], энергетического обмена, свертываемости крови и воспалительных реакций [7].

При увеличении массы висцерального жира и гипертрофии адипоцитов нарушаются процессы кровоснабжения жировых клеток, возникает их гипоксия [8]. В ответ на ишемию появляются очаги некроза и инфильтрация жировой ткани макрофагами, что приводит к избыточному образованию провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот, фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-6, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), С-реактивного белка (СРБ) [9]. В результате формируются и поддерживаются локальные очаги хронического воспаления в жировой ткани, что приводит к системному воспалению и возникновению заболеваний, ассоциированных с ожирением. Возникает и поддерживается эндотелиальная дисфункция, развивается атеросклероз [10]. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением нарушается

выработка и регуляция секреции адипокинов: секреция определенных адипокинов снижается, других — повышается.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на роли некоторых адипокинов в развитии сердечно-сосудистой патологии, а также их взаимосвязи между собой и компонентами МС. Через адипокины может реализовываться механизм негативного действия компонентов МС на сердечно-сосудистую систему; гипотетически открытие новых адипокинов может привести к изменению стратегии лечения метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Наиболее хорошо изучены свойства таких адипокинов, как лептин и адипонектин. Именно с открытием лептина в 1994 году жировой ткани стала приписываться эндокринная функция. В настоящее время активно изучаются свойства и других адипокинов: висфатина, ингибитора активатора плазминогена-1, резистина, а также грелина. Грелин — пептидный гормон, который синтезируется в основном в желудке, тонком и толстом кишечнике и не является адипокином, но обладает метаболическими функциями.

В настоящем обзоре освещена роль некоторых адипокинов, включая грелин, в формировании состояний, ассоциированных с ожирением.

Адипокины и ожирение

Адипонектин — гормон жировой ткани, открытый в 1995 году. Адипонектин с высоким молекулярным весом (высокомолекулярный олигомер), в отличие от двух других его изомеров, расценивается как активная форма этого адипокина [11] и является наиболее информативным маркером для оценки и контроля лечения пациентов с МС и сопутствующих ему нарушений. Снижение уровня высокомолекулярного олигомера адипонектина является предиктором прогрессирования МС. Изменение образа жизни, снижение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) ведет к увеличению уровня высокомолекулярного адипонектина, в то же время уровень общего адипонектина может не изменяться [11, 12]. Уровень адипонектина имеет обратную корреляцию с ИМТ и количеством висцерального жира [13].

Лептин был первым открытым адипокином (1994) и назывался «гормоном голода» в связи с участием в регуляции насыщения и потребления энергии [14], а также в контроле аппетита. Всего выделено шесть различных по своим биологическим действиям изоформ лептина [15]. В гипоталамусе лептин повышает анорексигенный и уменьшает орексигенный пептидный синтез, посредством угне-

тения аденозинмонофосфат(АМФ)-активированной протеинкиназы в дугообразном ядре и активации ацетил-кофермент-А-карбоксилазы, вследствие чего повышение уровня лептина приводит к снижению аппетита [16]. Таким образом, преходящее повышение уровня лептина происходит во время еды, а натощак уровень гормона снижается. У большинства пациентов с избыточным весом и ожирением отмечается повышенный уровень лептина крови, при этом подавления аппетита не наблюдается, то есть имеется резистентность к лептину. Лептинорезистентность считается одной из основополагающих патофизиологических составляющих при ожирении [17]. Наследственный дефицит лептина приводит к тяжелому ожирению, гиперфагии, нарушению репродуктивной функции. Концентрация лептина в плазме крови пропорциональна количеству жировой ткани в организме [18]. Уровень лептина экспоненциально повышается с уровнем ИМТ и считается независимым фактором риска развития ожирения [19].

Грелин, обнаруженный в 1999 году, как и лептин, принимает участие в регуляции приема пищи и энергетическом гомеостазе. Однако между уровнем грелина и лептина отмечается обратная взаимосвязь — в норме циркулирующий уровень грелина увеличивается натощак и снижается сразу после насыщения [20]. Его концентрация в плазме крови уменьшается при увеличении ИМТ, ОТ и при ожирении [21, 22] и повышается при снижении веса. Грелин способствует увеличению веса за счет увеличения аппетита и потребления пищи при одновременном снижении расхода энергии. Он действует на уровне гипоталамуса, стимулируя активность дугообразных нейронов и, таким образом, воспроизводит эффекты нейропептида Y в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [23]. Факторы, участвующие в регуляции секреции грелина, еще не до конца определены. Интересно отметить, что экзогенное введение соматостатина и его аналогов снижает уровень циркулирующего грелина, а введение лептина не меняет уровень грелина в крови.

В 2001 году был выявлен новый адипокин — резистин. Его концентрация в плазме крови положительно коррелирует с ИМТ и ОТ, а уровень циркулирующего резистина увеличивается с возрастом, вероятно, отражая повышение содержания жировой ткани [24]. У мышей резистин в основном секретируется в белой жировой ткани, однако было выявлено, что у человека резистин в большей степени продуцируется макрофагами [25]. У людей с ожирением, в условиях повышенной инфильтрации макрофагами жировой ткани, отмечается высокий

уровень резистина в образцах жира и повышенный уровень циркулирующего резистина по сравнению с худыми людьми [26]. Снижение веса с помощью диеты или бариатрической хирургии приводит к уменьшению уровня резистина. В то же время ряд исследований не подтвердили связь резистина с ожирением [27], однако при оценке результатов Фрамингемского исследования при поперечном исследовании показано, что уровень резистина коррелирует с количеством висцерального жира [28].

Еще один адипокин — висфатин — был открыт в 2005 году. Термин «висфатин» происходит от словосочетания «висцеральный жир», так как предполагалось, что в висцеральном жире концентрация висфатина намного превышает концентрацию его в жире подкожном. Однако в последующих исследованиях была выявлена соизмеримая концентрация висфатина и в подкожном, и в висцеральном жире [29]. Этот гормон выделяется не только адипоцитами, но и активированными макрофагами, инфильтрация которыми жировой ткани возрастает при ожирении [30]. В многочисленных исследованиях были получены весьма противоречивые данные о концентрации циркулирующего висфатина у пациентов с ожирением: в одних исследованиях его уровень был повышен, в других — не изменялся в сравнении с группой контроля, а в третьих — был даже понижен [31–34]. До настоящего времени не вполне ясно, каким именно образом уровень висфатина ассоциирован с ожирением.

Циркулирующий уровень ингибитора активатора плазминогена-1 увеличивается при ожирении [35], и именно PAI-1 независимо связан с центральным распределением жира [36]. Результаты исследований на животных подтвердили патогенетическую роль PAI-1 в развитии ожирения и инсулинорезистентности. Так, в модели ожирения у мышей, вызванного диетой с высоким содержанием жиров или углеводов, ожирение и инсулинорезистентность удалось предотвратить у особей с дефицитом по гену PAI-1 (PAI-1 ген -/-). В то же время у мышей с генетически обусловленным ожирением и диабетом, лишенных гена PAI-1, отмечался меньший вес и более низкое содержание жира, а также более низкий уровень инсулина и глюкозы по сравнению с особями с геном PAI-1 [37, 38].

Адипокины и углеводный обмен

Адипонектин подавляет печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенезе, снижает скорость эндогенного образования глюкозы в печени, что увеличивает транспорт глюкозы в мышцах и усиливает окисление жирных кислот [39], а также

повышает чувствительность тканей к инсулину. Интерес вызывает исследование уровня адипонектина у беременных женщин: у пациенток, у которых возник гестационный диабет, уровень адипонектина значимо меньше, чем у беременных с эугликемией. Обсуждается возможность использования адипонектина в качестве раннего маркера возникновения гестационного диабета у этой группы женщин [40].

Высокие уровни лептина плазмы при ожирении связаны с гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину [41]. Однако до настоящего времени существуют противоречивые данные в отношении связи повышенного лептина крови и СД 2-го типа. В недавнем небольшом исследовании 65 пациентов с СД 2-го типа не было найдено значимого различия между уровнем лептина у пациентов без ожирения и СД 2-го типа и у пациентов без ожирения и без СД 2-го типа. Исследование показало, что высокий уровень лептина связан в большей степени с ожирением, чем с СД 2-го типа [42].

Существует обратная зависимость уровня циркулирующего грелина и инсулина в организме человека [21]. Уровень грелина снижается после нагрузки глюкозой (100 г) на фоне повышения уровня инсулина (инсулин-индуцированная гипогликемия, 0,1 МЕ/кг инсулина внутривенно). В исследованиях отмечается двухфазный ответ на введение грелина: сначала возникает ингибирование синтеза инсулина, затем его стимуляция [43, 44]. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы прояснить подобную изменчивость в гомеостазе инсулина и, соответственно, глюкозы в ответ на введение грелина. Уровень грелина обратно коррелирует с индексом инсулинорезистентности [22].

Изначально было высказано предположение, что именно резистин является гормоном, связывающим ожирение с СД [45]. Однако, в отличие от результатов экспериментов на мышах, при изучении этого дипептида у людей не выявлены значимые различия в уровне резистина у пациентов с инсулинорезистентностью, без инсулинорезистентности и у пациентов с СД 2-го типа. Тем не менее уровни резистина увеличиваются при ожирении, индуцированном гиперкалорийной диетой и в генетических моделях ожирения с резистентностью к инсулину. Уровень инсулинорезистентности положительно коррелирует с экспрессией резистина [46]. Было также установлено, что у человека наибольшее содержание резистина отмечается в абдоминальном жире при ожирении [47], а именно увеличение абдоминального жира является основным фактором риска инсулинорезистентности. Интересны исследования с применением человеческого резистина

в опытах на мышах, когда человеческий резистин вызывал развитие воспалительных изменений в висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентность, демонстрируя, что возможно резистин является связующим звеном между воспалением и гомеостазом глюкозы [48]. Также в проспективных исследованиях со сроком наблюдения 10 лет было выявлено, что повышенный базальный уровень резистина сопряжен со значимо высоким риском развития СД 2-го типа, даже с поправкой на другие факторы риска [49, 50].

Висфатин рассматривался ранее как адипокин с инсулиноподобными свойствами [51]. Связываясь с инсулиновыми рецепторами, висфатин в клеточных культурах мышей уменьшал уровень глюкозы крови, стимулируя поглощение глюкозы в культуре клеток и накопление жира в преадипоцитах. Однако в дальнейшем авторам пришлось частично оказаться от данного утверждения в связи с невозможностью повторно воспроизвести гипогликемические свойства висфатина [52]. Тем не менее последующие исследования показали, что висфатин способен повышать секрецию инсулина, а также имеет прямое активирующее влияние на инсулиновые рецепторы бета-клеток, стимулируя их фосфорилирование [53]. Недавнее исследование с использованием клеточной линии MIN6 показало, что висфатин стимулирует пролиферацию бета-клеток и ингибирует их апоптоз [54].

Поперечные исследования показали связь PAI-1 с уровнем проинсулина и инсулина натощак [55]. В исследовании с участием 843 человек, со сроком наблюдения 5,2 года, изучался вклад PAI-1 в развитие инсулинорезистентности и СД. Выяснено, что повышение его уровня с течением времени, а также исходно высокий базальный уровень сопряжены с развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Эта ассоциация выявлялась независимо от общепризнанных факторов риска СД 2-го типа. У пациентов без СД и у здоровых людей прогрессирование уровня PAI-1 было связано с нарушением толерантности к углеводам и последующим возникновением СД при учете демографических данных, курения и базального уровня PAI-1 [56]. Еще одно крупное исследование также выявило связь инсулинорезистентности с уровнем PAI-1, даже с учетом ожирения [36]. На основании полученных данных было высказано предположение о негативном опосредованном влиянии гипергликемии, инсулинорезистентности и ожирения на развитие эндотелиальной дисфункции в результате нарушения фибринолиза и системного воспаления. Маркером и одного, и другого является PAI-1.

Адипокины и артериальная гипертензия

Существует большое количество гипотетических патогенетических механизмов, посредством которых ожирение может приводить к артериальной гипертензии (АГ) [57]. Они включают активацию симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, метаболические нарушения (в том числе гиперинсулинемия, дисбаланс адипокинов, увеличение числа цитокинов). Влияние адипокинов в условиях избыточного веса и ожирения, возможно, является одним из ключевых процессов в развитии АГ. Здесь нужно учитывать как влияние отдельных адипокинов, наиболее значимым из которых в настоящее время является лептин, так и общий эффект дисбаланса адипокинов, поддержание ими оксидативного стресса и процесса воспаления, что приводит к дисфункции эндотелия. Снижение концентрации оксида азота ухудшает сосудистую релаксацию, что приводит к сужению сосудов при АГ. Также под влиянием некоторых адипокинов, в частности, лептина увеличивается сосудистая жесткость, что также приводит к повышению АД.

По данным одних исследований, адипонектин обратно коррелировал с уровнем артериального давления (АД) [58], по данным других — уровень адипонектина не был связан независимо с уровнем АД [59], возможно данная связь реализовывалась через эффекты наличия избыточной массы тела. При этом показана обратная взаимосвязь адипонектина с показателями артериальной жесткости [60].

Лептин осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, повышая АД посредством активации симпатической нервной системы [61]. Высокие уровни циркулирующего лептина у тучных людей сопровождаются повышением симпатического тонуса почечных артерий [62]. Лептин — это NO-зависимый вазодилататор, он также увеличивает периферическое сосудистое сопротивление за счет пролиферации гладкомышечных клеток и активность симпатической нервной системы [63]. В крупном исследовании было показано, что лептин связан с повышением систолического, диастолического, среднего и пульсового давления. Примечательно, что взаимосвязи уровня лептина и показателей АД были сильнее у мужчин [59]. В исследовании 294 здоровых подростков была выявлена значимая связь повышения уровня циркулирующего лептина и повышения жесткости артерий. Причем эта ассоциация не зависела от жировой массы, АД, СРБ или концентрации холестерина [64]. Также прямая связь была выявлена между уровнем лептина и показателями жесткости артерий в исследовании 60 женщин [60].

В настоящее время данные о связи уровня грелина и АД противоречивы. Было показано, что грелин способен снижать активность симпатической нервной системы у кроликов [65]. Внутривенная инъекция грелина не только снижает АД, но и увеличивает сердечный выброс у человека [66]. Также в другом исследовании было показано, что введение грелина снижает уровень АД одинаково у пациентов с ожирением и у худых людей. Недавно было выявлено, что ацетилированный грелин положительно коррелирует с уровнем систолического АД и массой миокарда левого желудочка у пациентов с МС, даже после поправки на ИМТ [67]. В популяционном исследовании с участием 1037 человек была выявлена связь между уровнем грелина и офисным АД, однако после поправки на пол, возраст и ИМТ эта связь нивелировалась. Изучение показателей домашних измерений АД также не показало связи с уровнем грелина. Интересно, что в этом исследовании была выявлена связь гипертрофии левого желудочка с повышенным уровнем грелина, в том числе после поправки на пол, возраст, ИМТ и систолическое АД [68].

На сегодняшний день существуют очень скудные и противоречивые данные о прямом влиянии висфатина на регуляцию сосудистого тонуса. Основные данные сводятся к тому, что висфатин ухудшает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов [69].

В проспективном исследовании, со сроком наблюдения 14 лет, у 872 женщин без АГ и СД, повышенный уровень резистина плазмы был независимо связан с высоким риском развитием АГ [70].

При проведении многофакторного анализа, было показано, что PAI-1 — это адипокин, который связан с каждым компонентом МС, в том числе и АГ [71]. Уровень PAI-1 в большей степени коррелирует с повышением диастолического АД, причем эта ассоциация выявляется как при гипертонической болезни, так и при «предгипертонии» [72]. Интересно, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов, пропорционально снижению уровня АД, снижает уровень циркулирующего PAI-1 [73]. В крупном исследовании с участием 1312 женщин, проведенном в Корее, была выявлена связь локусного полиморфизма гена PAI-1 с развитием АГ, у носителей PAI-1 4 G аллеля АГ была более тяжелой независимо от возраста, ИМТ, уровня холестерина и глюкозы [74].

Адипокины и атеросклероз

Ранее проведенные исследования показали, что адипонектин обладает свойствами предотвращать атеросклероз, тем самым предполагая, что адипо-

нектин может предупреждать новые случаи и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с МС и СД. Адипонектин обладает многофакторным антиатерогенным действием, которое включает в себя ингибирование активации эндотелия, снижение превращения макрофагов в пенистые клетки и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток [75]. Уровень адипонектина коррелирует обратно с уровнем липопротеинов низкой плотности и триглицеридов сыворотки [58] и прямо с уровнем липопротеинов высокой плотности [76, 77]. Было показано, что уровень адипонектина значимо ниже у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и может являться независимым предиктором возникновения ИБС [78]. В то же время недавно проведенный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 14063 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что повышенный уровень адипонектина связан с повышением риска смерти от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [79]. Смертность от всех причин среди пациентов, входящих в тертиль с самым высоким уровнем адипонектина в сравнении с тертилем с самым низким его уровнем была на 46 % выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин — на 69 %. Авторы предполагают, что возможной причиной высокого уровня адипонектина у данных пациентов может быть компенсаторный механизм повышения его уровня при поражении артерий или резистентность к адипонектину; кроме того на поздних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний система компенсации может быть неоптимальной и адипонектин теряет свои протективные свойства. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить механизмы, лежащие в основе этого феномена.

Лептин выступает в качестве проатерогенного агента. Он регулирует продукцию NO-синтазы в эндотелиальных клетках и способствует накоплению активных форм кислорода [80], что стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток [81, 82]. Лептин способствует накоплению холестерина в макрофагах [83] и стимулирует ангиогенез [84]. Уровень лептина положительно связан с уровнем СРБ и PAI-1 в плазме крови [85]. Кроме того, лептин активирует агрегацию тромбоцитов и может способствовать артериальному тромбозу [86].

Грелин способен улучшать функцию эндотелия у пациентов с МС, увеличивая биологическую активность оксида азота [87]. Грелин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках человека в пробирке, а также

эндотоксинов, вызванных продукцией цитокинов в естественных условиях. Эти противовоспалительные эффекты грелина могут играть регулирующую роль в развитии атеросклероза, особенно у пациентов с ожирением, у которых уровень грелина снижен [88].

Резистин коррелирует с маркерами воспаления и может являться прогностическим маркером риска развития атеросклероза коронарных артерий [93]. Резистин индуцирует экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [89], способствует формированию пенистых клеток [90]. В одном из исследований ожирение и СРБ были ассоциированы с повышенным уровнем резистина у мужчин с острым инфарктом миокарда [91]. В исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтор-дезоксиглюкозой также было выявлено, что сывороточный уровень резистина положительно коррелирует с сосудистым воспалением, что приводит к развитию атеросклероза [92]. В поперечном исследовании SIRCA у 879 асимптомных пациентов, в котором оценивалась связь кальцификации коронарных артерий с маркерами воспаления и другими факторами риска, и другие показали, что повышенные уровни резистина являлись предикторами коронарного атеросклероза, независимо от СРБ [93]. Уровень резистина коррелировал с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, которым была выполнена коронароангиография [94, 95]. Более того, резистин являлся предиктором рестеноза после стентирования коронарных артерий и был независимым предиктором серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с ИБС [96–98]. В крупном популяционном исследовании с участием 6636 человек также выявлено, что резистин может являться маркером ИБС. Причем в популяции уровень резистина выше у женщин. В группе лиц с самым высоким уровнем резистина и без СД риск возникновения инфаркта миокарда был выше, причем выше у женщин, чем у мужчин [99].

Уровень циркулирующего висфатина положительно коррелирует с уровнем провоспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, СРБ. В последние годы висфатин был предложен в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и начальных признаков развития атеросклероза [100]. Висфатин значимо выше у пациентов с церебральным атеросклерозом и может являться независимым фактором риска инсульта [101]. У пациентов с ИБС и острым инфарктом миокарда была выявлена положительная связь уровня висфатина с атеросклеротическим поражением

коронарных артерий и наличием нестабильных бляшек [102]. Высокая концентрация висфатина была обнаружена в пенистых клетках нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда. Таким образом, было высказано предположение, что висфатин может участвовать в процессе дестабилизации бляшки [102]. Висфатин также непосредственно способствует пролиферации гладкомышечных клеток, содействуя прогрессированию атеросклероза. Висфатин способствует ангиогенезу, стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, формированию капилляра [103, 104]. Считается, что именно aberrantный ангиогенез способствует атеросклеротическому поражению и каротидных, и коронарных артерий [105]. Помимо прямого действия висфатин способен действовать опосредованно, модулируя действие иммунных клеток [106], в частности моноцитов, способствуя синтезу и высвобождению провоспалительных цитокинов [102], что делает висфатин перспективной новой фармакологической мишенью для предотвращения и лечения атеросклероза.

PAI-1 является маркером нарушения фибринолиза и фактором риска атеротромбоза [107]. Уже в ранних исследованиях была выявлена связь повышения уровня PAI-1 и атеросклероза артерий [108].

Потенциал адипокинов в терапии ожирения

Огромный потенциал в применении лептина для лечения ожирения и связанных с ним нарушений липидного и углеводного обмена виделся уже с момента открытия этого гормона. Почти сразу были созданы препараты — рекомбинантный человеческий лептин, его аналоги, которые испытывались на животных и в небольшом числе исследований на людях. Исследования показали эффективность терапии у небольшой доли пациентов с ожирением (с генетическим дефицитом синтеза лептина, при липодистрофии) и малую эффективность терапии при наличии у пациентов лептинорезистентности, число которых достигает 95 % среди всех людей с ожирением [109]. Недавно препарат Метлептин, аналог человеческого лептина, был одобрен для лечения липодистрофии в Японии; FDA одобрили препарат для лечения СД и/или гипертриглицеридемии у пациентов с редкими формами дистрофии. В дальнейшем были разработаны комбинации Метлептина с Прамлинтидом (аналог гормона амилина) для преодоления лептинорезистентности, однако дальнейшие испытания на людях были остановлены в связи с побочными эффектами [110].

Исследования ведутся до сих пор, однако открытие препарата лептина показало, что даже если механизм действия хорошо известен, а эффективность лечения была доказана в моделях на животных, эффективность и безопасность лечения человека не гарантируется.

Разрабатываются синтетические низкомолекулярные агонисты рецептора адипонектина, в частности молекула AdipoRon, которая улучшает чувствительность к инсулину и течение диабета у мышей [111].

Исследований с использованием молекулы висфатина на людях до настоящего времени не было. Висфатин выполняет важную функцию в синтезе никотинамидмононуклеотида. В моделях на мышах с ожирением и СД введение никотинамидмононуклеотида способствует уменьшению толерантности к углеводам и увеличению печеночной чувствительности к инсулину.

Предпринимаются различные попытки лечения ожирения с помощью создания вакцины против ожирения [42]. Существуют исследования, согласно которым иммунизация против грелина приведет к снижению аппетита и веса. В исследовании на мышах было продемонстрировано, что введение моноклональных антител к грелину ингибирует острый грелин-опосредованный орексигенный эффект, однако не имеет длительного действия [112]. Введение антител, направленных на гидролиз октаноил-фрагмента грелина, приводит к образованию неактивного деацилированного грелина, что приводит к более длительному подавлению аппетита [113]. Вакцина против грелина может оказаться полезным инструментом в борьбе с ожирением, однако необходимо выяснить последствия длительной нейтрализации грелина, в числе которых может быть развитие кахексии.

С другой стороны, следует отметить, что введение грелина пациентам, находящимся в кахексии, увеличивает аппетит и вес, соответственно, улучшает их прогноз. Также терапия грелином имеет перспективы применения у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе и в терминальной стадии — грелин способен увеличивать фракцию выброса левого желудочка, возможно, за счет развития его гипертрофии. В исследовании с внутривенным введением человеческого синтетического грелина в дозе 2 мкг/кг дважды в день в течение трех недель 10 пациентам с хронической сердечной недостаточностью это привело к увеличению фракции выброса левого желудочка за счет увеличения массы миокарда, а также к уменьшению конечно-систолического объема левого желудочка. Более того, у данных пациентов увеличилась мышечная масса

тела и мышечная сила [114]. Интересно отметить, что оперативное лечение по поводу ожирения — шунтирование желудка — приводит к снижению массы тела, в том числе в результате снижения уровня циркулирующего грелина. Уровень грелина у таких пациентов на 77 % ниже по сравнению с худыми людьми [115]. Кроме того, у данных пациентов отсутствует суточное колебание уровня грелина, а также колебания его уровня в зависимости от приема пищи. Механизм снижения уровня циркулирующего грелина у пациентов после операции шунтирования желудка пока не известен.

Заключение

В настоящее время можно говорить о пандемии ожирения. Не всегда диета, физическая активность и модификация образа жизни позволяют предотвратить развитие ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Именно поэтому должны быть хорошо изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе этих кардиометаболических нарушений, для разработки их оптимальной профилактики.

Повышенное накопление жировой ткани при ожирении приводит к дисбалансу синтеза адипокинов, которые могут играть ключевую патофизиологическую роль в развитии атеросклероза, АГ, нарушений углеводного обмена, в том числе в возникновении СД 2-го типа, а также влияют на дальнейшее прогрессирование ожирения. Исследования по изучению влияния адипокинов на эти процессы происходят очень интенсивно, однако многие аспекты до сих пор остаются невыясненными.

В настоящее время также хорошо известно, что не все лица с ожирением имеют высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, такие пациенты рассматриваются как «метаболически здоровые» лица с ожирением. Несмотря на более высокую по сравнению с нормой массу жировой ткани, у таких пациентов сохранена чувствительность к инсулину, у них регистрируется нормальный профиль липидов и маркеров воспаления, а также нормальный уровень АД [116]. Существуют исследования, согласно которым у некоторых пациентов с ИМТ более 40 кг/м² выявляется повышенный уровень адипонектина, что может свидетельствовать о метаболическом здоровье [117]. До сих пор не вполне ясно, какие именно факторы определяют метаболическое здоровье человека даже при наличии ожирения, и отсутствуют единые критерии для определения «метаболического здоровья» [118]. Возможно, дальнейшее изучение адипокинов у метаболически здоровых пациентов позволит уточнить механизмы отсутствия негативного влияния избыточной массы тела.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, № 16. — P. 1640–1645.
2. Alberti K.G.M.M., Zimmet P. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9491. — P. 1059–1062.
3. Halberg N., Wernstedt-Asterholm I., Scherer P.E. The adipocyte as an endocrine cell // *Endocrinol. Metab. Clin. North America*. — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. 753–768.
4. Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2014. — Vol. 6, № 1. — P. 49.
5. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal proasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 7. — P. 2558–2564.
6. Tsimikas S., Willeit J., Knoflach M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30, № 1. — P. 107–115.
7. Jacobs M., Van Greevenbroek M.M.J., Van Der Kallen C.J.H. et al. Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 39, № 6. — P. 437–444.
8. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 46, № 11. — P. 2347–2355.
9. Lau D.C.W., Dhillion B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *Am. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 5. — P. 2031–2041.
10. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *Br. J. Nutr.* — 2004. — Vol. 92, № 3. — P. 347–355.
11. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94, № 4. — P. 27–31.
12. Hirose H. Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders // *J. Atheroscl. Thromb.* — 2010. — Vol. 17, № 12. — P. 1201–1211.
13. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–313. / Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid and carbohydrate metabolism in patients with abdominal obesity // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 309–313 [Russian].
14. Wynne K., Stanley S., McGowan B. Appetite control // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 184, № 2. — P. 291–318.
15. Uotani S., Bjorbaek C., Tornoe J., Flier J.S. Functional properties of leptin receptor isoforms: internalization and degra-

dation of leptin and ligand-induced receptor downregulation // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, № 2. — P. 279–286.

16. Gao S., Kinzig K.P., Aja S. et al. Leptin activates hypothalamic acetyl-CoA carboxylase to inhibit food intake // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104, № 44. — P. 17358–17363.

17. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330, № 6. — P. 280–289.

18. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А. и др. Значение лептина в формировании метаболического синдрома // *Проблемы женского здоровья*. — 2010. — Т. 5, № 1. — С. 45–56. / Chubenko E.A., Belyaeva O.D., Berkovich O.A. et al. Meaning of leptin in the formation of the metabolic syndrome // *Problems of Women's Health [Problemy Zhenskogo Zdorovia]*. — 2010. — Vol. 5, № 1. — P. 45–56 [Russian].

19. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, № 5. — P. 292–295.

20. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R.L. et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24, № 6. — P. 19–21.

21. Tschöp M., Weyer C., Tataranni P.A. et al. Circulating Ghrelin levels are decreased in human obesity // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, № 4. — P. 707–709.

22. Stepien M., Rosniak-Bak K., Paradowski M. et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 11. — P. 13–18.

23. Cowley M.A., Smith R.G., Diano S. et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis // *Neuron*. — 2003. — Vol. 37, № 4. — P. 649–661.

24. Oliver P., Picó C., Serra F. et al. Resistin expression in different adipose tissue depots during rat development // *Mol. Cell Biochem.* — 2003. — Vol. 252, № 1–2. — P. 397–400.

25. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J. et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 300, № 2. — P. 472–476.

26. Savage D.B., Sewter C.P., Klenk E.S. et al. S. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50, № 10. — P. 2199–2202.

27. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 10. — P. 4848–4856.

28. Jain S.H., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 5. — P. 903–908.

29. Berndt J., Kloting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 10. — P. 2911–2916.

30. Curat C.A., Wegner V., Sengenès C. et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49, № 4. — P. 744–747.

31. Pagano C., Pilon C., Olivieri M. et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 8. — P. 3165–3170.

32. Haider D.G., Holzer G., Schaller G. et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 43, № 4. — P. 548–549.

33. Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Janowska J. et al. Serum concentration of visfatin in obese women // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, № 8. — P. 1131–1134.

34. Jin H., Jiang B., Tang J. et al. Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 79, № 3. — P. 412–418.

35. Michalska M., Iwan-Ziętek I., Gniłka W. PAI-1 and $\alpha 2$ -AP in patients with morbid obesity // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2013. — Vol. 22, № 6. — P. 801–807.

36. Natali A., Toschi E., Baldeweg S. et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, № 4. — P. 1133–1140.

37. Ma L.J., Mao S.L., Taylor K.L. et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1 // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, № 2. — P. 336–346.

38. Schaefer K., Fujisawa K., Konstantinides S., Loskutoff D.J. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetic ob/ob mice // *FASEB J.* — 2001. — Vol. 15, № 10. — P. 1840–1842.

39. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9468. — P. 1415–1428.

40. Ianniello F., Quagliozzi L., Caruso A., Paradisi G. Low adiponectin in overweight/obese women: association with diabetes during pregnancy // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2013. — Vol. 17, № 23. — P. 3197–3205.

41. Mojiminiyi O.A., Abdella N.A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2007. — Vol. 67, № 2. — P. 215–225.

42. Monteiro M.P. Anti-ghrelin vaccine for obesity: a feasible alternative to dieting? // *Expert Rev. Vaccines*. — 2011. — Vol. 10, № 10. — P. 1363–1365.

43. Gauna C., Meyler F.M., Janssen J.A. et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 10. — P. 5035–5042.

44. Broglio F., Prodham F., Riganti F. et al. The continuous infusion of acylated ghrelin enhances growth hormone secretion and worsens glucose metabolism in humans // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 788–794.

45. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature*. — 2001. — Vol. 409, № 6818. — P. 307–312.

46. Walcher D., Hess K., Berger R. et al. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positivelymphocytes // *Cardiovasc. Res.* — 2010. — Vol. 85, № 1. — P. 167–174.

47. Morash B.A., Wilkinson D., Ur E. et al. Resistin expression and regulation in mouse pituitary // *FEBS Lett.* — 2002. — Vol. 526, № 1–3. — P. 26–30.

48. Qatanani M., Szwegold N.R., Greaves D.R. et al. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, № 3. — P. 531–539.

49. Chen B.H., Song Y., Ding E.L. et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 329–334.

50. Schwartz D.R., Lazar M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 22, № 7. — P. 259–265.

51. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin // *Science*. — 2005. — Vol. 307, № 5708. — P. 426–430.
52. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Retraction // *Science*. — 2007. — Vol. 318, № 5850. — P. 565.
53. Brown J.E., Onyango D.J., Ramanjaneya M. et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic β -cells // *J. Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 44, № 3. — P. 171–178.
54. Cheng Q., Dong W., Qian L. et al. Visfatin inhibits apoptosis of pancreatic β -cell line, MIN6, via the mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathway // *J. Mol. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 47, № 1. — P. 13–21.
55. Festa A., D'Agostino R. Jr., Mykkanen L. et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 3. — P. 562–568.
56. Festa A., Williams K., Tracy R.P. et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 14. — P. 1753–1759.
57. Landsberg L., Aronne L.J., Beilin L.J. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2013. — Vol. 15, № 1. — P. 14–33.
58. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K. et al. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25, № 6. — P. 971–976.
59. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C. et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Hum. Hypertens.* — 2013. — Vol. 27, № 10. — P. 617–622.
60. Vadalac M. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus // *Intern. Emerg. Med.* — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. 705–712.
61. Carlyle M., Jones O.B., Kuo J.J. et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 496–501.
62. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 1072–1079.
63. Shirasaka T., Takasaki M., Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins // *Am. J. Physiol.-Regulatory Integrative Comparative Physiol.* — 2003. — Vol. 284, № 3. — P. 639–651.
64. Singhal A., Farooqi I.S., Cole T.J. et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 15. — P. 1919–1924.
65. Matsumura K., Tsuchihashi T., Fujii K., Abe I., Iida M. Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 40, № 5. — P. 694–699.
66. Iglesias M.J., Pineiro R., Blanco M. et al. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 62, № 3. — P. 481–488.
67. Rodriguez A., Gomez-Ambrosi J., Catalan V. et al. Association of plasma acylated ghrelin with blood pressure and left ventricular mass in patients with metabolic syndrome // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 3. — P. 560–567.
68. Ukkola O., Paakko T., Kesaniemi Y.A. Ghrelin and its promoter variant associated with cardiac hypertrophy // *J. Hum. Hypertens.* — 2012. — Vol. 26, № 7. — P. 452–457.
69. Vallejo S., Romacho T., Angulo J. et al. Visfatin impairs endothelium-dependent relaxation in rat and human mesenteric microvessels through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, № 11. — e27299.
70. Zhang L., Curhan G.C., Forman J.P. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, № 7. — P. 1185–1191.
71. Smits M.M., Woudstra P., Utzschneider K.M. et al. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis // *Ann. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 23, № 7. — P. 415–421.
72. Karasek D., Vaverkova H., Halenka M. et al. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2013. — Vol. 157, № 1. — P. 41–49.
73. Sakamoto M., Suzuki H., Hayashi T. et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 118.
74. Kim K.N., Kim K.M., Kim B.T. et al. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women // *Chin. Med. J. (Engl)*. — 2012. — Vol. 125, № 7. — P. 1249–1253.
75. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, № 1. — P. 29–33.
76. Xydakis A.M., Case C.C., Jones P.H. et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2697–2703.
77. Lee H.-S., Lee M., Joung H. Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women // *Asia Pacific J. Clin. Nutrition*. — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 10–15.
78. Pala L., Monami M., Ciani S. et al. Adipokines as possible new predictors of cardiovascular diseases: a case control study // *J. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 253428. — doi: 10.1155/2012/253428
79. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *Metab. Clin. Experiment.* — 2014. — Vol. 63, № 9. — P. 1157–1166.
80. Cooke J.P., Oka R.K. Does leptin cause vascular disease? // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 15. — P. 1904–1905.
81. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro // *Exp. Mol. Med.* — 2001. — Vol. 33, № 2. — P. 95–102.
82. Artwohl M., Roden M., Holzenbein T. et al. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2002. — Vol. 26, № 4. — P. 577–580.
83. O'Rourke L., Gronning L.M., Yeaman S.J., Shepherd P.R. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 45. — P. 42557–42562.
84. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science*. — 1998. — Vol. 281, № 5383. — P. 1683–1386.
85. Van Dielen F.M.H., Van't Veer C., Schols A.M. et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals // *Intern. J. Obes.* — 2001. — Vol. 25, № 12. — P. 1759–1766.

86. Konstantinides S., Schafer K., Koschnick S., Loskutoff D.J. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108, № 10. — P. 1533–1540.
87. Tesaro M., Schinzari F., Iantorno M. et al. Ghrelin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 19. — P. 2986–2992.
88. Li W.G., Gavrilu D., Liu X. et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 18. — P. 2221–2226.
89. Kawanami D., Maemura K., Takeda N. et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 314, № 2. — P. 415–419.
90. Lee T.S., Lin C.Y., Tsai J.Y. et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages // *Life Sci.* — 2009. — Vol. 84, № 3–4. — P. 97–104.
91. Piestrzeniewicz K., Łuczak K., Komorowski J. et al. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction // *Metabolism.* — 2008. — Vol. 57, № 4. — P. 488–493.
92. Choi H.Y., Kim S., Yang S.J. et al. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — Vol. 31, № 4. — P. 944–949.
93. Reilly M.P., Lehrke M., Wolfe M.L. et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 7. — P. 932–939.
94. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R. et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 379–380.
95. Wang H., Chen D.Y., Cao J. et al. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome // *Chin. Med. Sci. J.* — 2009. — Vol. 24, № 3. — P. 161–166.
96. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71, № 6. — P. 868–873.
97. Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z. et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 26–32.
98. Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H. et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2011. — Vol. 18, № 2. — P. 108–114.
99. Cabrera de León A., Almeida González D., González Hernández A. et al. The association of resistin with coronary disease in the general population // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2014. — Vol. 21, № 3. — P. 273–281.
100. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // *Circul. J.* — 2009. — Vol. 73, № 4. — P. 595–601.
101. Kong Q.X., Xia M., Liang R.Q. et al. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease // *Singapore Med. J.* — 2014. — Vol. 55, № 7. — P. 383–387.
102. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 8. — P. 972–980.
103. Kim S.R., Bae S.K., Choi K.S. et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* — 2007. — Vol. 357, № 1. — P. 150–156.
104. Xiao J., Xiao Z.J., Liu Z.G. et al. Involvement of dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 in visfatin-enhanced angiogenic function of endothelial cells // *Diabetes/Metab. Res. Rev.* — 2009. — Vol. 25, № 3. — P. 242–249.
105. Moulton K.S. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2006. — Vol. 17, № 5. — P. 548–555.
106. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 3. — P. 1748–1758.
107. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 24. — P. 1792–1801.
108. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R. et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1992. — Vol. 89, № 15. — P. 6998–7002.
109. DePaoli A.M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 223, № 1. — P. 71–81.
110. Amylin Pharmaceuticals, Inc. Takeda Pharmaceutical Company Limited Amylin and Takeda Discontinue Development of Pramlintide/Metreleptin Combination Treatment for Obesity Following Commercial Reassessment of the Program // *Newsroom.* — July–September 2011.
111. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M. et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity // *Nature.* — 2013. — Vol. 503, № 7477. — P. 493–499.
112. Lu S.C., Xu J., Chinookoswong N. et al. An acyl-ghrelin-specific neutralizing antibody inhibits the acute ghrelin-mediated orexigenic effects in mice // *Mol. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 75, № 4. — P. 901–907.
113. Mayorov A.V., Amara N., Chang J.Y. et al. Catalytic antibody degradation of ghrelin increases whole-body metabolic rate and reduces refeeding in fasting mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105, № 45. — P. 17487–17492.
114. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 24. — P. 3674–3679.
115. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 21. — P. 1623–1630.
116. Alfadda A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 170434. — doi: 10.1155/2014/170434
117. Aguilar-Salinas C., García E., Robles L. et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 10. — P. 4075–4079.
118. Karelis A.D. Metabolically healthy but obese individuals // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9646. — P. 1281–1283.

Взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией

М.Л. Сасонко¹, О.Ю. Атьков², Ю.И. Гурфинкель¹

¹ Негосударственное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр Открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Сасонко М.Л. — врач лаборатории микроциркуляции крови негосударственного учреждения здравоохранения «Научный клинический центр ОАО «РЖД»» (НУЗ НКЦ ОАО «РЖД»); Атьков О.Ю. — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инструментальной диагностики медико-биологического факультета ФГБУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Гурфинкель Ю.И. — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории микроциркуляции крови НУЗ НКЦ ОАО «РЖД».

Контактная информация: НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»», Часовая ул., д. 20, Москва, Россия, 125315. E-mail: msasonko@yandex.ru (Сасонко Мария Леонидовна).

Резюме

Цель исследования. Определить взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертензией (АГ), в том числе у пациентов с сочетанием АГ и метаболического синдрома. **Материалы и методы.** В исследование включено 33 пациента ($51,4 \pm 11$ лет) с АГ 1–2 степени, с метаболическим синдромом ($n = 12$) и без него ($n = 21$). Контрольную группу составили здоровые добровольцы без признаков сердечно-сосудистой патологии ($n = 41$). Испытуемым проводилось исследование параметров микроциркуляции ногтевого ложа руки с помощью цифрового капилляроскопа. Изучалась плотность капиллярного русла, рассчитывался коэффициент ремоделирования микрососудистого русла ($K_{во/ао}$) как отношение средних диаметров венозных отделов капилляров к артериальным отделам. Оценивалась степень гипертрофии левого желудочка. **Результаты.** У пациентов с АГ выявлено снижение плотности капиллярной сети и повышение коэффициента ремоделирования капиллярного русла по сравнению со здоровыми добровольцами. Гипертрофия левого желудочка более выражена у пациентов с сочетанием АГ и метаболического синдрома (в 75 %), тогда как у пациентов с АГ без метаболического синдрома гипертрофия левого желудочка выявлена лишь в 27,3 % случаев. Частота выявления ремоделирования капиллярного русла у пациентов с АГ не зависит от наличия или отсутствия метаболического синдрома. **Выводы.** Обнаружены тесные взаимосвязи между уровнем артериального давления и признаками ремоделирования капиллярного русла, а также между уровнем артериального давления и гипертрофией миокарда левого желудочка. Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка оказалась существенно выше при сочетании АГ с метаболическим синдромом, тогда как признаки ремоделирования капиллярного русла не зависели от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

Ключевые слова: цифровая капилляроскопия, ремоделирование капиллярного русла, гипертрофия миокарда левого желудочка, артериальная гипертензия, метаболический синдром.

Relationship between left ventricular hypertrophy and remodeling of capillary network in hypertensive patients

M.L. Sasonko¹, O.Yu. Atkov², Yu.I. Gurfinkel¹

¹Research Clinical Center of Russian Railways Ltd., Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Research Clinical Center of Russian Railways Ltd., 20 Chasovaya street, Moscow, Russia, 125315. E-mail: msasonko@yandex.ru (Maria L. Sasonko, a Physician at the laboratory of Blood Circulation at the Research Clinical Center of Russian Railways Ltd.).

Abstract

Objective. To study relationship between left ventricular hypertrophy and peripheral capillary network remodeling in hypertensive patients with metabolic syndrome and without it. **Design and methods.** The study included 33 hypertensive patients ($51,4 \pm 11,0$) with and without metabolic syndrome ($n = 12$ and $n = 21$, respectively). The control group included healthy volunteers without cardiovascular pathology ($n = 41$). Besides routine clinical and laboratory examination all participants underwent vital nail-fold capillaroscopy to define density of capillary network and an assessment of remodeling coefficient (calculated as the ratio of the mean diameters of venous to arterial portions of capillaries). The left ventricular mass and index mass were estimated by echocardiographic technique. **Results.** The study indicated change of capillary network: rarefaction and significant remodeling in hypertensive patients in comparison with healthy volunteers. Increased left ventricular index mass was predominant in hypertensive patients with metabolic syndrome (75 %) whereas it was found only in 27,3 % hypertensive patients without metabolic syndrome. **Conclusion.** There was a correlation between blood pressure level and capillary network remodeling and between blood pressure level and left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy was more frequent in hypertensive subjects with metabolic syndrome, whereas capillary network remodeling was not associated with presence of metabolic syndrome.

Key words: capillary network remodeling, myocardial hypertrophy, hypertension, vital capillaroscopy, metabolic syndrome.

Статья поступила в редакцию 11.06.14 и принята к печати 31.07.14.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является заболеванием, по мере развития которого различные органы вовлекаются в патологический процесс. К первым эхокардиографическим исследованиям, посвященным изучению гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных с различными формами АГ, проведенным в России, относятся работы Юренева и соавторов, опубликованные в 1985 году. К настоящему времени эхокардиография стала своего рода «золотым стандартом» обследования при АГ, поскольку она позволяет измерить массу миокарда и определить геометрию левого желудочка. По данным Фрамингемского исследования и результатам метаанализов, выявление эхокардиографических признаков ГЛЖ ассоциировано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Следует, однако, отметить, что развитие ГЛЖ при АГ в большинстве случаев представляет собой результат повышенного периферического сосудистого сопротивления резистивных отделов микроциркуляторного русла. Кроме того, при АГ большое количество нейрогуморальных и гормональных факторов, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, участвуют в структурных и функциональных изменениях микроциркуляторного русла, ремоделируя внеклеточный матрикс. При этом разрастаются гладкомышечные клетки артериол, увеличивается отложение в стенке сосу-

дов коллагена и фибронектина. Это находит свое отражение в увеличении отношения толщины стенки артериолы к ее просвету и уменьшении плотности сети микрососудов.

В ряде научных обзоров подчеркивается, что АГ оказывает выраженное влияние на структуру и функцию микрососудистого русла. Наличие вазоконстрикции, обеднение микрососудистой сети, стойкое сужение мелких периферических артерий и артериол являются ключевыми моментами, характерными для АГ.

В исследовании, проведенном нами ранее, при капилляроскопии ногтевого ложа пальцев кисти у пациентов с АГ было выявлено сужение диаметров артериальных отделов капилляров и разработан коэффициент ремоделирования ($K_{во/ар}$), вычисляемый как отношение диаметров венозных отделов к диаметрам артериальных отделов капилляров. Такое ремоделирование было обнаружено и в начальных стадиях АГ, и у пациентов с так называемым «высоким нормальным давлением». Однако неизвестно, какова взаимосвязь между ремоделированием микроциркуляторной сети и формированием гипертрофии миокарда левого желудочка.

Цель исследования — определить взаимосвязь между гипертрофией миокарда левого желудочка и ремоделированием микроциркуляторного русла у больных АГ, в том числе у пациентов с сочетанием АГ и метаболического синдрома.

Материалы и методы

В исследование включено 74 человека в возрасте от 30 до 70 лет. В группу «АГ» вошли 33 пациента с АГ 1–2 степени. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013) и Российского общества по АГ. Пациенты группы «АГ» к моменту включения в исследование регулярной медикаментозной терапии не получали. Контрольную группу составили условно здоровые добровольцы ($n = 41$) без признаков сердечно-сосудистой патологии (табл. 1). Пациентам, индекс массы тела (ИМТ) которых превышал 30 кг/м^2 , проводилось дополнительное обследование, направленное на выявление признаков метаболического синдрома (МС), в соответствии с рекомендациями Российского общества по АГ.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и большинству исследуемых биохимических параметров. Пациенты группы «АГ» не отличались от группы здоровых добровольцев по статусу курения, однако среди пациентов с сочетанием АГ и МС было больше курящих, чем в подгруппе с АГ без МС. Средний возраст пациентов подгруппы «АГ + МС» был меньше, чем в подгруппе «АГ без МС» ($47,4 \pm 6,6$ и $53,6 \pm 6,0$ года соответственно, $p = 0,01$). Значение индекса массы тела для «АГ + МС» в среднем составило $37,6 \pm 4,7 \text{ кг/м}^2$, что существенно превышало значения ИМТ в подгруппе «АГ без МС» ($26,0 \pm 3,3 \text{ кг/м}^2$, $p < 0,0001$).

Критериями исключения пациентов из выборки считались наличие признаков ишемической болезни сердца, перенесенный инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца с выраженными нарушениями внутрисердечной гемодинамики, значимые аритмии, сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, системные заболевания, сахарный диабет, лихорадка любого генеза, а также беременность и лактация.

Испытуемым проведено стандартное клинико-диагностическое обследование, рекомендованное при АГ, и исследование параметров микроциркуляции крови. Все пациенты подписывали информированное согласие на исследование. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НУЗ «Научный клинический центр ОАО «РЖД»».

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась на аппарате «Миокард» (Россия) для исключения значимых аритмий, признаков ишемии миокарда, рубцовых изменений миокарда и выявления признаков ГЛЖ. Наличие ГЛЖ оценивалось по индексу Соколова-Лайона ($SV1 + RV5 > 3,5 \text{ мВ}$) или модифицированному индексу Соколова-Лайона (самый большой зубец S + самый большой зубец R $> 3,5 \text{ мВ}$).

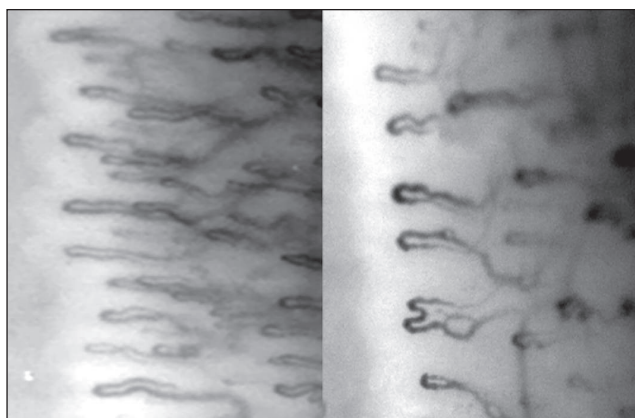
Эхокардиография (ЭХО-КГ) проводилась с помощью аппарата «Acuson» 128XP/10 (Германия). Оценивались глобальная сократимость миокарда, размеры полостей сердца, характеристики внутрисердечных потоков, а также наличие и степень ГЛЖ. Нормальными значениями считали толщину стенок левого желудочка менее 12 мм. Повышение массы миокарда — более 170 г для женщин и более 225 г для мужчин — расценивалось как признак ГЛЖ. Увеличению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) соответствовали значения, превышающие 115 г/м^2 для мужчин и 95 г/м^2 для женщин. ИММ ЛЖ вычислялся как отношение расчетной массы миокарда к площади поверхности тела.

Исследование параметров микроциркуляции (оценка капиллярного кровотока ногтевого ложа) проводилось с помощью цифрового капилляроскопа «Капилляроскан-1» («Новые энергетические технологии», Россия). Исследование проводилось в положении сидя, после 15–20 минут отдыха, в условиях постоянной температуры в помещении ($22\text{--}24$ градуса по Цельсию). Накануне исследования испытуемые воздерживались от курения и употребления кофеинсодержащих напитков. Рука испытуемого располагалась на специальном мягко фиксирующем ложе капилляроскопа, находящегося на уровне сердца пациента. Перед началом исследования испытуемым измерялась температура кожи в зоне эпонихия 3-го или 4-го пальцев левой руки. Средние значения температуры кожи в группах «Здоровые» и «АГ» статистически значимых различий не имели ($33,3 \pm 1,4^\circ\text{C}$ и $33,9 \pm 1,1^\circ\text{C}$ соответственно). Анализ первичной информации проводился с помощью программного обеспечения, позволяющего проводить обработку записанных изображений.

Исследование плотности капиллярной сети проводилась на основе изучения панорамных снимков эпонихия ногтевого ложа пальца руки при 125-кратном увеличении (рис. 1). Оценивалось количество капилляров первой линии. Плотность капиллярной сети считалась низкой (1 балл) при количестве капилляров не более 7. От 8 до 10 капилляров включительно соответствовало 2 баллам, от 11 и более — 3 баллам.

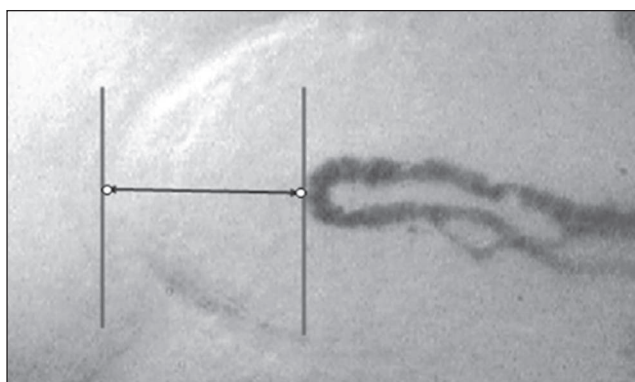
Более детальное исследование размеров капилляров проводилось при увеличении в 450 раз. Для определения значений диаметров отделов капилляров в рамках этого исследования были проведены количественные измерения диаметров капилляров. Измерение проведено в артериальных отделах капилляров (АО) в начальной части капилляра, в его средней части и на границе с переходным отделом. Аналогичным образом проводилось измерение в венозных отделах капилляров (ВО), диаметр

Рисунок 1. Оценка плотности капиллярной сети



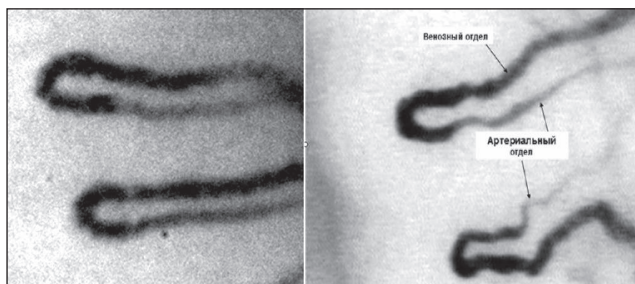
Примечание: Слева — капилляры здорового человека, плотность сети нормальная (3 балла), справа — капилляры пациента с артериальной гипертензией, плотность сети снижена (1 балл).

Рисунок 2. Измерение линейного размера периваскулярной зоны



Примечание: Линейный размер периваскулярной зоны определяется как расстояние между наиболее выступающей частью капиллярной петли в переходном отделе до максимально удаленной точки периваскулярной зоны.

Рисунок 3. Оценка степени ремоделирования единичных капилляров



Примечание: Слева — капилляры здорового человека ($K_{во}/a_o$ — 1,31), справа — капилляры пациента с артериальной гипертензией ($K_{во}/a_o$ — 1,56).

переходного отдела (ПО) также оценивался в трех точках. Величина периваскулярной зоны (ПЗ) — линейный размер от максимально удаленной точки периваскулярной зоны до наиболее близко стоящей точки переходного отдела капилляра (рис. 2). Для оценки степени перестройки капиллярного русла использовался **коэффициент ремоделирования ($K_{во}/a_o$)**, представляющий собой отношение диаметров капилляров в венозных отделах к диаметрам капилляров в артериальных отделах (рис. 3).

Двукратное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления и пульса производилось автоматически с помощью аппарата «Тонокард» («Актуальные медицинские диагностические технологии», Россия). Прибор позволяет проводить трехкратные измерения артериального давления в автоматическом режиме через заданные промежутки времени в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества.

Статистическая обработка данных. Исследование значимости различий между группами проводилось с использованием t-теста Стьюдента. Учет множественности сравнений проводился методом FDR («False Discovery rate»), так как наиболее часто используемая для учета множественности сравнений поправка Бонферрони при количестве сравнений более 10 (в нашем исследовании проведено более 50 парных сравнений) не применима. Нормальный характер распределения измеряемых параметров подтвержден с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Однородность дисперсий оценена с помощью критерия Левена. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального или в случае неоднородных дисперсий сравниваемых групп, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение долей проведено с помощью z-критерия с поправкой Йейтса. Анализ взаимосвязей между измеряемыми параметрами проводился на основе расчета коэффициентов корреляции Пирсона и пошагового регрессионного анализа. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартное отклонение. Статистический анализ проведен с использованием стандартного пакета статистических программ.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного сравнительного исследования представлены в таблице 1. Средние значения по САД и ДАД в группе «АГ» соответствовали 1-й степени АГ ($153,0 \pm 12,0$ и $92,8 \pm 9,0$ мм рт. ст. соответственно) и значимо отличались от показателей в группе «АГ» по сравнению со здоровыми

($110,1 \pm 8,0$ и $67,8 \pm 7,0$ мм рт. ст., $p < 0,0001$). Пульс в группе «АГ» был также существенно выше, чем в группе «Здоровые» ($74,8 \pm 12$ и $66,5 \pm 9$ уд/мин, $p < 0,01$).

При исследовании показателей микроциркуляции в группе «АГ» по сравнению со здоровыми выявлено существенное снижение плотности капиллярной сети (ПС): $2,2 \pm 0,7$ и $1,6 \pm 0,6$ балла ($p < 0,001$). Частота выявления нормальной ПС в группе здоровых добровольцев составила 87,2 % (у 16 % добровольцев ПС была оценена в 3 балла, у 53,2 % добровольцев — в 2 балла). У 12,8 % до-

бровольцев группы «Здоровые» было отмечено снижение ПС (1 балл). Частота выявления нормальной ПС в группе «АГ» оказалась существенно ниже и составила 55,3 % (у 8,3 % ПС оценена в 3 балла и у 47,2 % — в 2 балла). Сниженная ПС в группе «АГ» выявлялась чаще, чем у здоровых добровольцев, и составила 47,2 %.

Полученные данные совпадают с результатами ряда авторов, изучавших снижение плотности капиллярной сети у пациентов с АГ. Этот показатель принято считать одним из важных признаков, характеризующих нарушения микрососудистого

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ В ГРУППАХ «ЗДОРОВЫЕ» И «АГ»

	Группа «Здоровые» (n = 41)	Группа «АГ» (n = 33)	Уровень значимости различий в группах «Здоровые» и «АГ»	Группа пациентов «АГ без МС» (n = 21)	Группа пациентов «АГ + МС» (n = 12)	Уровень значимости различий в группах «АГ без МС» и «АГ + МС»
Возраст, годы	$51,4 \pm 11,4$	$50,9 \pm 7,0$	0,81	$53,6 \pm 6,0$	$47,4 \pm 6,6$	0,01
Пол (м/ж), %	54 %	55 %	0,94	53 %	58 %	0,77
Длительность АГ, годы	—	$7,0 \pm 6,1$	—	$7,1 \pm 6,6$	$6,8 \pm 5,8$	0,26
Курение, %	19,5	29,7	0,05	14,2	38,4	< 0,05
ИМТ, кг/м ²	$25,2 \pm 2,8$	$31,5 \pm 6,8$	< 0,001	$26,0 \pm 3,3$	$37,6 \pm 4,7$	<< 0,0001
Холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 0,3$	$5,7 \pm 1,0$	0,68	$5,5 \pm 1,2$	$5,8 \pm 0,8$	0,58
Глюкоза, ммоль/л	$5,2 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,5$	< 0,05	$5,5 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,5$	0,52
Параметры микроциркуляции, артериальное давление и пульс						
ПО, мкм	$14,1 \pm 2,7$	$15,4 \pm 3,4$	< 0,05	$15,5 \pm 3,3$	$15,1 \pm 2,4$	0,68
Кво/ао	$1,31 \pm 0,10$	$1,50 \pm 0,15$	<< 0,0001	$1,50 \pm 0,15$	$1,49 \pm 0,19$	0,95
ПЗ, мкм	$96,2 \pm 12,6$	$107,7 \pm 16,2$	< 0,01	$105,9 \pm 17,1$	$112,7 \pm 13,9$	0,26
ПС, баллы	$2,2 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,6$	< 0,001	$1,5 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6$	0,58
САД, мм рт. ст.	$110,1 \pm 7,9$	$153,0 \pm 12,0$	<< 0,0001	$152,3 \pm 13,1$	$155,6 \pm 10,8$	0,48
ДАД, мм рт. ст.	$67,8 \pm 6,8$	$92,8 \pm 9,1$	<< 0,0001	$90,8 \pm 8,4$	$96,8 \pm 11,4$	0,09
Пульс, уд/мин	$66,5 \pm 8,7$	$74,8 \pm 11,9$	< 0,01	$71,3 \pm 11,1$	$78,7 \pm 13,7$	0,11
Эхокардиографические характеристики						
ФВ %	$64,1 \pm 2,4$	$61,5 \pm 6,3$	0,15	$62,4 \pm 6,5$	$61,0 \pm 6,7$	0,63
МЖП, см	$1,05 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,15$	< 0,001	$1,14 \pm 0,12$	$1,35 \pm 0,17$	< 0,001
ЗС ЛЖ, см	$1,02 \pm 0,01$	$1,21 \pm 0,18$	< 0,001	$1,10 \pm 0,11$	$1,30 \pm 0,16$	< 0,001
КДР, см	$5,1 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,5$	0,12	$5,1 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,4$	0,16
ММЛЖ, г	$161,5 \pm 26,2$	$266,8 \pm 81,6$	< 0,0001	$213,5 \pm 53,2$	$315,1 \pm 80,4$	< 0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	$86,4 \pm 11,4$	$123,1 \pm 31,7$	< 0,0001	$108,4 \pm 26,8$	$138,1 \pm 31,7$	< 0,05
ЛП, см	$3,5 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	0,3	$3,6 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$	0,61

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ПО — переходный отдел капилляра; Кво/ао — коэффициент ремоделирования; ПЗ — периваскулярная зона; ПС — плотность капиллярной сети в баллах; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ФВ% — фракция выброса левого желудочка; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — передне-задний размер левого предсердия; «АГ без МС» — группа пациентов с артериальной гипертензией без метаболического синдрома; «АГ + МС» — группа пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Выделены значения p для тех сравнений, где были обнаружены статистически значимые различия с учетом поправки на множественность сравнений.

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ ДИАМЕТРОВ КАПИЛЛЯРОВ, ПОЛУЧЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ АВТОРАМИ
МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ

	Размеры капилляров у здоровых людей по нашим данным	Размеры капилляров у здоровых людей (по Mahler F. и соавторы)	Размеры капилляров у здоровых людей (по Brülisauer M., Bollinger A.)
Количество исследуемых	41	33	12
Артериальный отдел, мкм	$8,9 \pm 2,6$	$10,8 \pm 3,0$	$12,3 \pm 2,9$
Переходный отдел, мкм	$14,1 \pm 2,7$	—	$18,5 \pm 5,4$
Венозный отдел, мкм	$11,5 \pm 3,3$	$12,1 \pm 2,7$	$13,5 \pm 3,5$

русла при АГ. Существует две точки зрения на возможные причины снижения плотности капиллярной сети: «гемодинамическая» и «генетическая». Сторонники «гемодинамической» теории считают, что вследствие повышения артериального давления уменьшается число перфузируемых капилляров, за которым следует уменьшение числа капилляров на единицу площади. Другие исследователи полагают, что разрежение капиллярной сети предшествует развитию АГ. Выявлены признаки уменьшения плотности капиллярной сети у здоровых субъектов с анамнезом, отягощенным по АГ. При сравнении подгрупп «АГ без МС» и «АГ + МС» различий по плотности капиллярной сети не обнаружено (табл. 1).

Диаметр кожных капилляров в области ногтевого ложа по мере удаления от артериолы постепенно увеличивается, достигая к переходному отделу наибольших значений, что установлено рядом авторов и подтверждается нашим исследованием.

В группе «Здоровые» среднее значение диаметров артериальных отделов капилляров составило $8,9 \pm 2,6$ мкм, переходного отдела — $14,1 \pm 2,7$ мкм, венозного отдела — $11,5 \pm 3,3$ мкм (табл. 2). Полученные нами данные близки к результатам исследований Mahler F. и соавторов (1982), оценивших размеры капилляров у 33 здоровых добровольцев. Данные Brülisauer M. и Bollinger A. (1991) получены у 12 добровольцев; возможно, с этим связаны неко-

Таблица 3

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
В ГРУППЕ «ЗДОРОВЫЕ» И «АГ»

	ПЗ	Кво/ ао	ПС	ИМТ	ФВ%	САД	ДАД	пульс	МЖП	ЗС ЛЖ	ММ ЛЖ	ИММ ЛЖ
ПЗ	1,0	0,31	-0,19	0,29	-0,05	0,44	0,55	0,08	0,42	0,34	0,42	0,40
Кво/ао	0,27	1,0	-0,05	0,32	0,21	0,64	0,68	0,53	0,53	0,53	0,34	0,26
ПС	-0,19	-0,05	1,0	-0,46	0,15	-0,39	-0,39	0,24	-0,55	-0,42	-0,50	-0,40
ИМТ	0,29	0,27	-0,46	1,0	-0,15	0,64	0,58	-0,15	0,86	0,82	0,86	0,82
ФВ, %	-0,05	0,21	0,15	-0,15	1,0	-0,25	0,04	-0,20	-0,08	-0,26	-0,35	-0,40
САД	0,44	0,64	-0,39	0,64	-0,25	1,0	0,89	0,23	0,83	0,83	0,76	0,72
ДАД	0,55	0,69	-0,39	0,58	0,04	0,89	1,0	0,19	0,72	0,66	0,62	0,57
пульс	0,08	0,53	0,24	-0,15	-0,20	0,23	0,19	1,0	0,05	0,14	0,01	0,03
МЖП	0,42	0,53	-0,55	0,84	-0,08	0,83	0,72	0,05	1,0	0,95	0,91	0,86
ЗС ЛЖ	0,34	0,53	-0,42	0,82	-0,08	0,83	0,66	0,14	0,95	1,0	0,95	0,2
ММ ЛЖ	0,42	0,34	-0,50	0,86	-0,35	0,76	0,62	0,01	0,91	0,95	1,0	0,98
ИММ ЛЖ	0,40	0,26	-0,40	0,82	-0,40	0,72	0,57	0,03	0,86	0,92	0,98	1,0

Примечание: ПЗ — периваскулярная зона; Кво/ао — коэффициент ремоделирования; ПС — плотность капиллярной сети; ИМТ — индекс массы тела; ФВ, % — фракция выброса левого желудочка; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляций с $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КОЭФФИЦИЕНТА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КАПИЛЛЯРНОГО РУСЛА,
ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПАРАМЕТРАМИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
И ИЗМЕРЯЕМЫМИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ В ГРУППАХ «ЗДОРОВЫЕ» И «АГ»**

	Кво/ао	ИММ ЛЖ
ПЗ	0,21	–0,07
АО	–0,37	0,16
ПО	–0,10	–0,03
ВО	0,05	0,26
Кв/о	–	0,16
ИМТ	0,29	0,61
САД	0,50	0,68
ДАД	0,25	0,54
Пульс	0,36	–0,06
ИММЛЖ	0,18	–
ФВ	0,04	–0,49

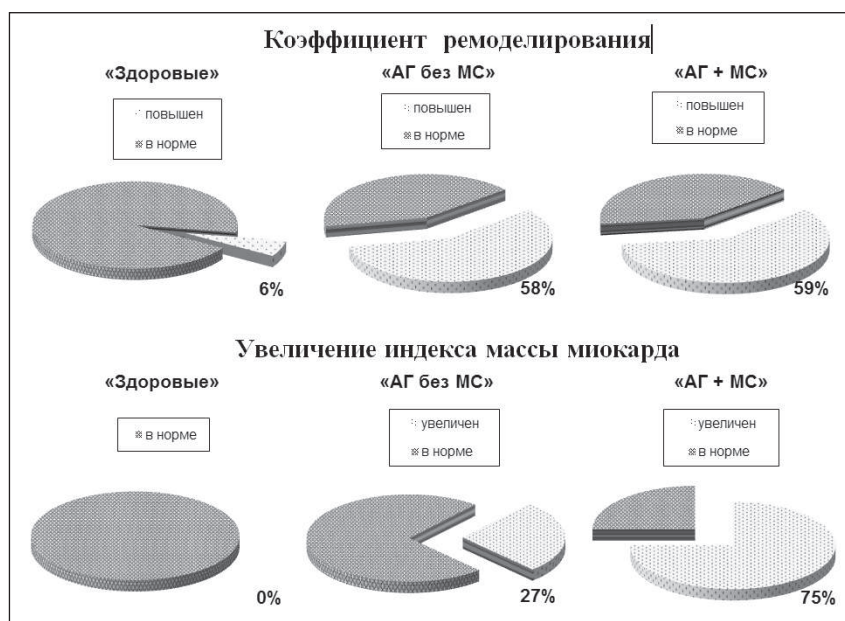
Примечание: Кво/ао — коэффициент ремоделирования капиллярного русла; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ПЗ — размер периваскулярной зоны; АО — средний диаметр артериальных отделов капилляров; ПО — средний диаметр переходных отделов капилляров; ВО — средний диаметр венозных отделов капилляров; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса левого желудочка. Жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляций с $p < 0,05$.

торые различия в значениях диаметров капилляров, выявленные этими исследователями.

В группе «АГ» значение коэффициента ремоделирования (Кво/ао) было выше, чем в группе «Здоровые», и составило $1,50 \pm 0,2$ и $1,31 \pm 0,1$ соответственно ($p < 0,001$). При корреляционном анализе выявлена положительная связь между Кво/ао и показателями АД: для САД значение r составило 0,64, для ДАД — 0,69 ($p < 0,05$) (табл. 3). Эти данные подтверждаются также результатами регрессионно-

го анализа, показавшего высокую значимость взаимосвязи Кво/ао с САД и ДАД. По-видимому, диаметры артериальных отделов капилляров зависят от просвета вышерасположенных артериол, изменения которых не могут не сказываться на капиллярах. Среди вероятных причин таких изменений можно назвать активацию симпатoadренальной системы, характерную для АГ. Косвенным подтверждением этому служит увеличение частоты пульса и его положительная связь с Кво/ао, выявленная в кор-

Рисунок 4. Частота встречаемости снижения плотности капиллярной сети, увеличения коэффициента ремоделирования и увеличения индекса массы миокарда в исследуемых группах



реляционном ($r = 0,53$) и в регрессионном анализе ($r = 0,31$). Регрессионный анализ также показал выраженную отрицательную взаимосвязь Кво/ао со средним значением диаметров артериальных отделов капилляров (табл. 4).

Статистический анализ показал взаимосвязь Кво/ао с ИМТ. Несмотря на более молодой возраст больных с сочетанием АГ и МС, степень перестройки микроциркуляторного русла у них не отличалась от изменений, выявленных в подгруппе «АГ без МС»: Кво/ао для «АГ + МС» составил $1,49 \pm 0,2$, для «АГ без МС» — $1,5 \pm 0,15$ (различия не были статистически значимы). Вероятно, ремоделирование капиллярного русла у пациентов с сочетанием АГ и МС наступает раньше, чем у пациентов с АГ без МС.

При анализе эхокардиографических данных (табл. 1) обнаружены существенные различия между группами пациентов с АГ и здоровыми добровольцами. В группе «АГ» выявлены признаки ГЛЖ незначительной степени выраженности (ИММ ЛЖ составил 123 ± 32 г/м²). Значения ИММ ЛЖ в группе «Здоровые» не превышали нормальных значений (86 ± 11 г/м², $p < 0,0001$). Регрессионный и корреляционный анализ демонстрируют выявленную и другими авторами выраженную зависимость степени ГЛЖ от параметров артериального давления и значения ИМТ.

Как видно из рисунка 4, в группе пациентов с АГ частота выявления ГЛЖ в значительной мере зависит от наличия МС, в то время как увеличение коэффициента ремоделирования выявляется одинаково часто в обеих подгруппах пациентов с АГ. У пациентов с АГ без МС выявлено увеличение коэффициента ремоделирования капиллярной сети в 58 % случаев, в то время как признаки ГЛЖ у пациентов этой же группы выявлены лишь в 27 % случаев.

Выводы

У больных АГ выявлены признаки значимой перестройки капиллярного русла (снижение плотности капиллярной сети и повышение коэффициента ремоделирования) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Обнаружены тесные взаимосвязи между уровнем артериального давления и параметрами ремоделирования капиллярного русла, а также между уровнем артериального давления и гипертрофией миокарда левого желудочка.

Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка существенно выше при сочетании АГ с метаболическим синдромом; в то же время частота выявления признаков ремоделирования капилляр-

ного русла у пациентов с АГ не зависит от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику ФГБУН «Института общей физики РАН им. А.М. Прохорова» РАН, кандидату биологических наук Саримову Руслану Маратовичу за помощь в статистической обработке результатов исследования.

Литература

1. Юренев А.П., Коздоба О.А., Беснева Э.В. Характеристика гипертрофии левого желудочка у больных с различными формами артериальной гипертензии по данным эхокардиографии // Кардиология. — 1985. — № 25. — С. 60–62. / Yurenev A.P., Kozdoba O.A., Besneva E.V. Characteristic of left ventricular hypertrophy in patients with different forms of arterial hypertension by echocardiography // Cardiology [Kardiologiya]. — 1985. — № 25. — P. 60–62 [Russian].
2. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. — 2001. — № 1 (5). — С. 232–234. / Shlyakhto E.V., Konradi A.O. Heart remodeling in hypertension // Heart [Serdtshe]. — 2001. — № 1 (5). — P. 232–234 [Russian].
3. Cohn J.N. Is it the blood pressure or the blood vessel? // J. Am. Soc. Hypertens. — 2007. — Vol. 1, № 1. — P. 5–16.
4. Agabiti-Rosei E. Structural and functional changes of the microcirculation in hypertension: influence of pharmacological therapy // Drugs. — 2002. — Vol. 63, № 1. — P. 19–29.
5. De Ciuceis C., Porteri E., Rizzoni D. et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension // Am. J. Hypertens. — 2007. — Vol. 20, № 8. — P. 846–852.
6. Cheung C.Y.-I., Ikram M.K., Sabanayagam C. et al. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension // Hypertension. — 2012. — № 60. — P. 1094–1103.
7. Aellen J., Dabiri A., Heim A. et al. Preserved capillary density of dorsal finger skin in treated hypertensive patients with or without type 2 diabetes // Microcirculation. — 2012. — № 19. — P. 554–562.
8. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // Функциональная диагностика. — 2010. — № 2. — С. 17–24. / Gurfinkel Yu.I., Makeeva O.V., Ostrozhinsky V.A. Features of microcirculation, endothelial function and the speed of the notebook PC pulse wave in patients with initial stages of hypertension // Journal of Functional Diagnostics [Funktsionalnaya Diagnostika]. — 2010. — № 2. — P. 17–24 [Russian].
9. Гурфинкель Ю.И., Атьков О.Ю., Сасонко М.Л. и др. Новый подход к интегральной оценке состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 101–106. / Gurfinkel Yu.I., Atkov O.Yu., Sasonko M.L. et al. New approach towards the integral assessments of cardiovascular status in patients with arterial hypertension // Russian Journal of Cardiology [Rossiyskii Kardiologicheskii Zhurnal]. — 2014. — № 1(105). — P. 101–106 [Russian].

10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.

11. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации Минздрава России // *Кардиологический вестник.* — 2013. — Т. 1, № IX (XXI). — С. 3–57. / Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Guidelines of the Health Ministry of Russia // *Bulletin of Cardiology [Kardiologicheskii Vestnik].* — 2013. — Vol. 1, № IX (XXI). — P. 3–57 [Russian].

12. Du Bois D., Du Bois E.F. Clinical calorimetry: tenth paper — a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // *Arch. Intern. Med.* — 1916. — Vol. 17, № 6_2. — P. 863–871.

13. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах. — М.: Видар-М, 2011. — 288 с. / Rybakova M.K., Mitkov V.V. Echocardiography in tables and schemes. — Moscow: Vodar-M, 2014. — 288 p. [Russian].

14. Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. и др. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. — М.: Эксмо, 2014. — 464 с. / Atkov O.Yu., Gorohova S.G., Balakhonova T.H. et al. Ultrasound of heart and vessels. — Moscow: Eksmo, 2014. — 464 p. [Russian].

15. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* — 1995. — № 57. — P. 289–300.

16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 489 с. / Glants S. Medical and biological statistics. — Moscow: Practica, 1999. — 489 p. [Russian].

17. Antonios T., Rattray F.M., Singer D.R. et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension // *Heart.* — 2003. — Vol. 89, № 2. — P. 175–178.

18. Grassi G., Buzzzi S., DellOro R. et al. Structural alterations of the retinal microcirculation in the prehypertensive high-normal blood pressure state // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — Vol. 19, № 13. — P. 2375–2381.

19. Vicaute E. Microcirculation and arterial hypertension // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58, № 1. — P. 1–10.

20. Bollinger A., Fagrell B. Collagen vascular disease and related disorders. Clinical capillaroscopy. — Boston: Hogrefe & Huber Publ., 1990. — P. 121–143.

21. Mahler F., Nagel G., Saner H., Kneubühl F. In vivo comparison of the nailfold capillary diameter as determined by using the erythrocyte column and FITC-labelled albumin // *Intern. J. Microcirculation Clin. Experim.* / sponsored by the European Society for Microcirculation. — 1982. — Vol. 2, № 2. — P. 147–155.

22. Brülisauer M., Bollinger A. Measurement of different human microvascular dimensions by combination of videomicroscopy with Na-fluorescein (NaF) and indocyanine green (ICG) in normals and patients with systemic sclerosis // *Intern. J. Microcirculation Clin. Experim.* / sponsored by the European Society for Microcirculation. — 1991. — Vol. 10, № 10. — C. 21–31.

23. Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В. и др. Варианты ремоделирования сердца при гипертонической болезни — распространенность и детерминанты // *Тер. арх.* — 2005. — № 9. — С. 8–16. / Konradi A.O., Rudomanov O.G., Zaharov D.V. et al. Variants of heart remodeling in arterial hypertension — prevalence and determinants // *Therapeutic Archive [Terapevticheskii Arkhiv].* — 2005. — № 9. — P. 8–16.

Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией

О.Д. Беляева¹, Д.Л. Бровин¹, А.В. Березина¹, Т.Л. Каронова²,
О.В. Листопад¹, О.А. Беркович¹, Е.И. Баранова¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Беляева О.Д. — заведующая лабораторией артериальной гипертензии Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Бровин Д.Л. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Березина А.В. — старший научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Каронова Т.Л. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Чубенко Е.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: + 7(812)234-45-34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Беляева Ольга Дмитриевна).

Резюме

Цель исследования — оценить уровень общего и высокомолекулярного адипонектина (ОАН) и (ВМАН) у женщин с абдоминальным ожирением (АО) и артериальной гипертензией (АГ), жительниц Санкт-Петербурга, в возрасте от 30 до 55 лет. **Материалы и методы.** Обследовано 94 женщины с АО (IDF, 2005), средний возраст $45,3 \pm 0,1$ года. Группу сравнения составили 16 здоровых женщин без АО. Уровень ОАН, ВМАН, инсулина в сыворотке крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). Липидный спектр сыворотки крови, уровень глюкозы плазмы крови определяли на анализаторе «COBAS INTEGRA 400/700/800» (Германия). Для оценки уровня инсулинорезистентности использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Homeostasis Assessment, HOMA) с вычислением индекса инсулинорезистентности HOMA-ИР. **Результаты.** У 48,4 % обследованных женщин с АО была выявлена АГ (IDF, 2005). Уровень ОАН и ВМАН у больных АО был ниже, чем у практически здоровых женщин без АО ($p < 0,05$). Уровень ОАН у больных с сочетанием АО и АГ и у нормотензивных пациенток не отличался ($p > 0,05$), однако уровень ВМАН у больных с сочетанием АО с АГ был ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем артериального давления (АД) ($p < 0,01$). У женщин с АО и АГ с наиболее низкой концентрацией ОАН (1-й тертиль) уровень инсулина и индекс HOMA-ИР были выше. У пациенток с наиболее низкой концентрацией ВМАН (1-й тертиль) были выше уровни систолического и диастолического АД, окружность талии, индекс HOMA-ИР, уровни инсулина, глюкозы и триглицеридов. Результаты линейного регрессионного анализа подтвердили наличие взаимосвязи между уровнем ВМАН и уровнем систолического АД ($\beta = -0,21$, $p = 0,03$). **Выводы.** У женщин с сочетанием АО и АГ уровень высокомолекулярного адипонектина ниже, чем у нормотензивных больных АО, что может свидетельствовать о вкладе низкого уровня высокомолекулярного адипонектина в формирование АГ у женщин с АО.

Ключевые слова: общий адипонектин, высокомолекулярный адипонектин, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

Total and high-molecular weight adiponectin level in hypertensive women with abdominal obesity

O.D. Belyaeva¹, D.L. Brovin¹, A.V. Berezina¹, T.L. Karonova²,
O.V. Listopad¹, O.A. Berkovich¹, E.I. Baranova¹

¹First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

²Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: The First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy street, St Petersburg, Russia, 197022. Tel.: +7(812)234-45-34. E-mail: olga_bel@pisem.net (Olga D. Belyaeva, MD, PhD, the Head of the Laboratory of Arterial Hypertension at the First Pavlov Saint Petersburg State Medical University).

Abstract

Objective. To assess total and high-molecular weight adiponectin (AN) and (HMWAN) level in women with abdominal obesity (AO) and arterial hypertension (HTN) — citizens of St Petersburg aged 30–55 years old. **Design and methods.** We examined 94 women with AO (IDF, 2005), mean age $45,3 \pm 0,1$ years. Comparison group included 16 healthy women without AO. The levels of AN, HMWAN and insulin were determined by ELISA method (DRG, USA). Serum lipids were determined by enzymatic method (COBAS INTEGRA 400/700/800, Germany). The homeostasis model was used to assess the insulin resistance HOMA-IR. **Results.** HTN was diagnosed in 48,4 % women with AO (IDF, 2005). The level of total and high-molecular weight adiponectin was lower in subjects with AO compared to the healthy women ($p < 0,05$). Total AN level did not differ in hypertensive women with AO and in the normotensive subjects ($p > 0,05$). However, the HMWAN level was lower in hypertensive subjects with AO compared to the normotensive women ($p < 0,01$). The highest insulin level and HOMA-IR were found in hypertensive women with AO and the lowest level of total AN (1st tertile). At the same time women with the lowest HMWAN concentration (1st tertile) had the highest levels of systolic and diastolic blood pressure (BP), waist circumference, insulin, glucose, triglycerides and HOMA-IR. Linear regression analysis confirmed the correlation between the levels of HMWAN and BP ($\beta = -0,21$, $p = 0,03$). **Conclusions.** The high-molecular weight adiponectin level is lower in women with AO and HTN compared to the normotensive subjects with AO. Low level of high-molecular weight adiponectin might be considered a factor for HTN development in women with AO.

Key words: total adiponectin, high-molecular weight adiponectin, hypertension, abdominal obesity.

Статья поступила в редакцию 23.07.14 и принята к печати 06.08.14.

Введение

Избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития целого ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) [1]. Хорошо известно, что жировая ткань, в особенности висцеральная, является эндокринным органом, регулирующим важные метаболические процессы в организме. Активность жировой ткани опосредуется через секретируемые ею молекулы — адипоцитокины: адипонектин (АН), лептин, резистин, фактор некроза опухоли α , висфатин, адипсин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), ретинол-связывающий белок 4 и многие другие [2].

Известно, что АН обладает антиатерогенным, противовоспалительным и антидиабетическим эффектами [3, 4]. Его концентрация в плазме крови у пациентов с ожирением, СД2, дислипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом ниже, чем у здоровых лиц [5–9].

Установлено, что по сравнению с общим адипонектином (ОАН) высокомолекулярный адипонектин (ВМАН) обладает большей метаболической активностью: стимулирует продукцию оксида азота II в клетках эндотелия, участвует в подавлении окислительного стресса и воспалительных процессов, вызванных гипергликемией. Кроме того, низкий уровень ВМАН тесно связан с инсулинорезистентностью, высоким риском развития СД2 и сердечно-сосудистой патологии [10, 11].

Вместе с тем данные литературы о связи уровня общего и высокомолекулярного адипонектина в крови с риском возникновения и прогрессирования ССЗ у женщин противоречивы. Некоторые исследователи считают, что риск развития АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) не зависит от типа и уровня адипонектина [9, 12–14]. Исследованиями других было установлено, что сниженный уровень ВМАН может вносить свой вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии [15–18].

В связи с этим, **цель данного исследования** — оценить уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением (АО) и АГ, жительниц Санкт-Петербурга в возрасте от 30 до 55 лет.

Материалы и методы

Было обследовано 93 женщины — служащие предприятий Санкт-Петербурга в возрасте от 30 до 55 лет с АО (средний возраст — $45,3 \pm 0,1$ года). Диагноз АО был установлен в соответствии с критериями Международной федерации диабета (IDF, 2005): для женщин — окружность талии (ОТ) ≥ 80 см (среднее значение — $99,5 \pm 0,6$ см) [19]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле [20]. Диагноз АГ устанавливался в соответствии с критериями IDF (2005): систолическое артериальное давление (САД) 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 85 мм рт. ст. и выше. Все обследованные женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациентки со следующими заболеваниями: вторичными формами ожирения, вторичными АГ, гипертонической болезнью (ГБ) III стадии, АГ 3-й степени, сердечной недостаточностью (Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, третий пересмотр, 2009 год), с пороками сердца, ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения, транзиторными ишемическими атаками, черепно-мозговыми травмами, клиническими признаками атеросклероза, органическими заболеваниями головного мозга в анамнезе, обострениями хронических воспалительных заболеваний, острыми воспалительными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, миокардитом, перикардитом, СД, онкологическими заболеваниями, почечной и/или печеночной недостаточностью, алкоголизмом, наркоманией. Группу сравнения составили 16 здоровых женщин без АО, сопоставимые по возрасту с исследуемой группой. Уровни ОАН, ВМАН, инсулина определялись с помощью метода иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). Липидный спектр сыворотки крови, уровень глюкозы плазмы крови оценивались на анализаторе «COBAS INTEGRA 400/700/800» (Германия). Для оценки уровня инсулинорезистентности использовалась малая модель гомеостаза (Homeostasis Model Homeostasis Model Model Model, HOMA) с вычислением индекса инсулинорезистентности HOMA-ИР [21]. У всех пациенток был определен 10-летний общий риск смертности от ССЗ по шкале SCORE (ESC, 2003) [22]. У 93,5 % женщин с АО по

шкале SCORE был определен низкий риск, у 6,5 % пациенток — умеренный.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программной системы STATISTICA для Windows (версия 5.5). Данные представлены в следующем виде: среднее $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных параметров в исследуемых группах проводилось с использованием модуля ANOVA. Анализ частотных характеристик качественных показателей проводился с помощью непараметрических методов χ^2 . Для выяснения связи между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону, а также регрессионный анализ, метод построения классификационных деревьев. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Критерием статистической значимости полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты

У 45 обследованных женщин с АО (48,4 %) была диагностирована АГ (IDF, 2005). Нормальный ИМТ был выявлен у 9,7 % пациенток, избыточная масса тела — у 24,7 %, а ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — у 65,6 % обследованных с АО. Уровень ОАН и ВМАН у женщин с АО был ниже, чем у практически здоровых женщин ($17,1 \pm 0,7$ и $20,7 \pm 1,4$ мкг/мл соответственно; $p < 0,05$; $3,1 \pm 0,2$ и $4,3 \pm 0,5$ мкг/мл соответственно; $p < 0,05$). Кроме этого, было установлено, что у лиц с АО и ИМТ ≥ 30 кг/м² уровень ВМАН был ниже, чем у пациенток с ИМТ $\leq 29,9$ кг/м² ($2,8 \pm 0,2$ и $3,9 \pm 0,3$ мкг/мл соответственно; $p < 0,01$). Аналогичные закономерности были выявлены и для ОАН ($16,5 \pm 0,2$ и $17,8 \pm 0,2$ мкг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Уровень ОАН у женщин с сочетанием АО и АГ и у нормотензивных пациенток не отличался ($19,81 \pm 1,56$ и $22,30 \pm 1,47$ мкг/мл соответственно; $p > 0,05$). Вместе с тем уровень ВМАН у больных АО в сочетании с АГ был ниже ($p < 0,01$), чем у пациенток с нормальным уровнем артериального давления (АД). У пациенток с АО и АГ были выявлены более высокие показатели ОТ, ИМТ, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-ИР, чем у больных без АГ (табл. 1).

При анализе уровней АД, антропометрических показателей, уровня липидов сыворотки крови и показателей углеводного обмена у женщин с сочетанием АО и АГ и различными уровнями ОАН оказалось, что у пациенток с наиболее низкой концентрацией ОАН (1-й тертиль) был выше уровень инсулина

и индекс НОМА-ИР, чем у женщин с наибольшей концентрацией ОАН (3-й тертиль) (табл. 2).

Были проанализированы уровни АД, антропометрические показатели, уровень липидов сы-

воротки крови и показатели углеводного обмена у женщин с сочетанием АО и АГ и различными уровнями ВМАН (табл. 3). Установлено, что у пациенток с наиболее низкой концентрацией ВМАН

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАНИЕМ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	Пациентки без АГ (n = 48)	Пациентки с АГ (n = 45)	p
Возраст, годы	47,1 ± 1,1	48,5 ± 1,0	> 0,05
ОТ, см	95,8 ± 2,1	106,7 ± 2,1	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	31,1 ± 0,9	34,6 ± 0,9	< 0,01
САД, мм рт. ст.	118,0 ± 2,2	147,6 ± 3,1	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	75,4 ± 1,7	93,1 ± 2,0	< 0,05
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,1	6,41 ± 0,2	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,37 ± 0,1	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7 ± 0,1	4,37 ± 0,2	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,1	6,3 ± 0,4	< 0,01
Инсулин, мГМЕ/мл	16,9 ± 2,2	22,2 ± 2,8	< 0,05
НОМА-ИР	3,4 ± 0,4	5,43 ± 0,8	< 0,05
ОАН, мг/мл	19,8 ± 1,5	21,6 ± 1,3	> 0,05
ВМАН, мг/мл	3,8 ± 0,4	2,92 ± 0,3	< 0,01

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; НОМА-ИР — индекс инсулинорезистентности; ОАН — общий адипонектин; ВМАН — высокомолекулярный адипонектин.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ОБЩЕГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Показатель	Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови		
	1-й тертиль < 16,7 мкг/мл n = 12	2-й тертиль 16,7–24,2 мкг/мл n = 18	3-й тертиль > 24,2 мкг/мл n = 15
Возраст, годы	45,5 ± 1,8	48,2 ± 1,1	46,3 ± 1,1
ИМТ, кг/м ²	34,1 ± 2,6	34,6 ± 2,1	33,9 ± 0,1
ОТ, см	103,4 ± 3,1	105,5 ± 4,3	102,8 ± 3,6
САД, мм рт. ст.	143,6 ± 5,2	147,4 ± 4,6	139,8 ± 3,4
ДАД, мм рт. ст.	92,2 ± 2,9	94,1 ± 2,4	91,2 ± 2,8
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,4	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,3	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,1
Глюкоза, ммоль/л	6,3 ± 0,5	7,1 ± 1,1	6,5 ± 0,2
Инсулин, мГМЕ/мл	26,1 ± 5,0*	20,8 ± 3,4	12,7 ± 1,9
НОМА-ИР	6,5 ± 1,2*	6,7 ± 1,9	2,9 ± 0,5
SCORE, %	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Примечание: * — p < 0,05 по сравнению с женщинами из подгруппы, соответствующей 3-му тертилю концентрации общего адипонектина; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; НОМА-ИР — индекс инсулинорезистентности.

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО АДИПОНЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Показатель	Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови		
	1-й тертиль < 2,1 мкг/мл n = 16	2-й тертиль 2,1–8,81 мкг/мл n = 15	3-й тертиль > 8,81 мкг/мл n = 14
Возраст, годы	47,6 ± 1,5	47,1 ± 2,1	48,1 ± 2,1
ИМТ, кг/м ²	35,0 ± 1,2	33,6 ± 0,8	31,1 ± 1,5
ОТ, см	105,6 ± 3,6*	100,3 ± 3,0	92,1 ± 2,0
САД, мм рт. ст.	144,6 ± 5,2*	143,4 ± 4,6	130,8 ± 4,1
ДАД, мм рт. ст.	92,8 ± 2,8*	91,1 ± 2,3	84,1 ± 2,9
ОХС, ммоль/л	5,7 ± 0,2	6,3 ± 0,2	5,5 ± 0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2	3,8 ± 0,4
ТГ, ммоль/л	1,9 ± 0,1*	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,1	6,0 ± 0,5	5,5 ± 0,3
Инсулин, мГМЕ/мл	28,1 ± 4,9*	17,2 ± 2,9	16,7 ± 4,3
НОМА-ИР	6,4 ± 1,2*	5,6 ± 1,4	3,3 ± 1,1
SCORE, %	0,8 ± 0,2*	0,6 ± 0,2	0,3 ± 0,1

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с женщинами из подгруппы, соответствующей 3-му тертилю концентрации высокомолекулярного адипонектина; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; НОМА-ИР — индекс инсулинорезистентности.

(1-й тертиль) были выше уровня САД и ДАД, ТГ, инсулина, глюкозы, ОТ и индекс НОМА-ИР. Также установлено, что у лиц с АО и наименьшей (1-й тертиль) концентрацией ВМАН в крови риск смерти от ССЗ по шкале SCORE был выше, чем у пациенток с наибольшей концентрацией ВМАН (3-й тертиль).

У 39 больных АО (42,4 %) в соответствии с критериями IDF (2005) был выявлен метаболический синдром, из них у 82,1 % была диагностирована АГ. В то же время АГ была верифицирована только у 24,5 % ($n = 13$) женщин с АО без метаболического синдрома. Таким образом, АГ чаще встречалась у пациентов с АО и метаболическим синдромом, чем у женщин без последнего ($\chi^2 = 8,02$, $p < 0,01$).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с АО были выявлены положительные взаимосвязи между уровнем САД и ОТ ($r = 0,54$, $p = 0,001$), ИМТ ($r = 0,41$, $p = 0,001$), ОХС ($r = 0,23$, $p = 0,02$). В группе женщин с АО и АГ были установлены отрицательные взаимосвязи между уровнем ВМАН и САД ($r = -0,27$, $p = 0,01$), ДАД ($r = -0,24$, $p = 0,05$), ОТ ($r = -0,28$, $p = 0,05$), ТГ ($r = -0,23$, $p = 0,05$), а также показателем риска смерти от ССЗ по шкале SCORE ($r = -0,24$, $p = 0,04$). Кроме этого, были установлены положительные корреляции между уровнем ВМАН и холестерина

липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r = 0,40$, $p = 0,04$). Результаты линейного регрессионного анализа подтвердили наличие взаимосвязи между уровнем ВМАН и уровнем САД ($\beta = -0,21$, $p = 0,03$).

При использовании метода построения классификационных деревьев было установлено, что у женщин с АО (IDF, 2005) при уровне ВМАН менее 4,6 мкг/мл риск развития АГ увеличивается в 5,9 раза [отношение рисков (ОР) 5,9, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–28,9].

Обсуждение

В настоящее время ожирение достигло масштабов эпидемии во всем мире [23]. Его развитие ассоциировано с большим количеством коморбидных состояний, таких как АГ, другие ССЗ, СД2 [24, 25]. Зависимость между ожирением и АГ была подтверждена в многочисленных исследованиях [24, 26]. Так, было продемонстрировано, что по мере повышения ИМТ значительно увеличивается распространенность АГ в различных возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. Более того, у 70 % пациентов впервые выявленная АГ была ассоциирована с недавней прибавкой веса или развитием ожирения [27].

Тяжесть и частота ассоциированных с ожирением заболеваний зависят не только от степени ожирения, но и от локализации жировой массы в организме. В последние годы в качестве индикатора риска патологии, ассоциированной с ожирением, наряду с ИМТ используется другой показатель, характеризующий абдоминальный характер распределения жира — ОТ. Результаты многочисленных работ свидетельствуют о том, что АО является более точным предиктором кардиометаболического риска [28–30].

В проведенном нами исследовании были установлены положительные взаимосвязи между показателями ОТ, ИМТ и уровнями АД у женщин с АО. Более того, пациенток с сочетанием АО и АГ отличали более высокие показатели ОТ и ИМТ, по сравнению с обследованными с АО и нормальным уровнем АД, что может подтверждать патогенетическую связь между ожирением и формированием АГ у женщин с АО.

Возникновение АГ при ожирении может быть обусловлено целым рядом факторов: наличием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, повышением активности ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, чрезмерной задержкой натрия и жидкости в организме, потерей способности сосудов к вазодилатации и другими [31–33]. Помимо этого, многие исследователи связывают развитие АГ при АО с дисбалансом в системе адипоцитокинов. В настоящее время доказано, что жировая ткань представляет собой высокоактивный эндокринный орган, вырабатывающий большое количество биологически активных веществ — адипоцитокинов [34–36]. Так, например, установлено, что гиперлептинемия может обуславливать развитие АГ. В частности, лептин посредством многих механизмов, в том числе через стимуляцию симпатической нервной системы, может приводить к повышению АД [37]. Что касается других адипоцитокинов, то данные об их роли в возникновении АГ достаточно противоречивы.

В проведенном исследовании у пациенток с АО отмечен более низкий уровень ОАН и ВМАН, чем у здоровых женщин, что подтверждается и результатами других исследований о роли висцерального жира в развитии гипoadипонектинемии [38]. Вероятно, низкий уровень АН в сыворотке крови является результатом воздействия на этот адипоцитокин многих факторов, в том числе секретируемых жировой тканью, в частности, лептина, фактора некроза опухоли α , выработка которых жировой тканью увеличивается при ожирении [39].

Адипонектин (Acsp 30, Adipo Q, GBP28) — адипоцитокин, по химической структуре представ-

ляющий собой полипептид (244 аминокислоты) с молекулярной массой 30 kDa. Перед секрецией из адипоцита АН подвергается посттрансляционной модификации (гидроксилированию, гликозилированию и олигомеризации) и присутствует в крови в виде гомомультимеров: тримеров, гексамеров и высокомолекулярных (400–600 кДа) комплексов (ВМАН). Установлено, что разные олигомерные формы АН взаимодействуют с различными его рецепторами в тканях-мишенях и тем самым оказывают влияние на различные метаболические процессы в организме. Многие авторы отмечают особую роль ВМАН в реализации основных биологических функций данного белка ввиду высокого связывающего сродства к его рецепторам. В крови данный белок способен образовывать гетеромерные комплексы с некоторыми белками плазмы крови, в том числе цитокинами и факторами роста [40].

В проведенном исследовании у женщин с сочетанием АО и АГ отмечен более низкий уровень ВМАН, чем у пациенток без АГ, а при проведении корреляционного анализа была установлена отрицательная взаимосвязь между уровнем ВМАН и показателем риска смерти от ССЗ по шкале SCORE в группе больных с сочетанием АО и АГ. Также для пациенток с АО, АГ и низким уровнем ВМАН характерны более высокие уровни САД и ДАД. Результаты линейного регрессионного анализа подтверждают наличие взаимосвязи между уровнем САД и ВМАН. Вместе с тем уровень ОАН в исследуемых группах не отличался. Следовательно, снижение уровня высокомолекулярного адипонектина имеет значение для формирования АГ у женщин с АО.

С целью разработки алгоритма оценки риска АГ на основе выявленных пороговых значений уровня ВМАН, при которых увеличивается риск АГ у женщин с АО (IDE, 2005), нами был использован метод построения классификационных деревьев. В ходе данного анализа было установлено, что у женщин с АО при уровне ВМАН менее 4,6 мкг/мл риск развития АГ увеличивается в 5,9 раза [ОР 5,9 ДИ (1,2–28,9)].

Развитие АГ на фоне гипoadипонектинемии может быть обусловлено тем, что в сравнении с другими фракциями ВМАН обладает большим сродством с коллагеном сосудистой стенки, оказывая тем самым репаративное действие, кроме того, он препятствует апоптозу эндотелия сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическому повреждению сосудов [41].

Антиатерогенные свойства АН подтверждены в многочисленных экспериментальных работах [42,

43]. Установлено, что, помимо антиатерогенного влияния, низкий уровень АН может являться одной из причин развития инсулинорезистентности [44]. Известно, что инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия также могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и способствуют развитию АГ [45].

В проведенном исследовании у женщин АО с АГ выявлены более высокие показатели уровней глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР, ТГ и ОХС, чем у пациенток с нормальным уровнем АД. У женщин с АО и АГ наличие низкого уровня ВМАН было сопряжено с низким уровнем ХС ЛПВП, высокими уровнями инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР. Вместе с тем у пациенток с АО и АГ в сочетании с низким уровнем ОАН только уровни инсулина и НОМА-ИР оказались выше, по сравнению с показателями у больных с высокими уровнями ОАН. Корреляционный анализ выявил положительные связи между ВМАН и уровнями ТГ и ХС ЛПВП у пациенток с АГ. Все это свидетельствует о вкладе сниженного уровня общего и высокомолекулярного адипонектинов в развитие метаболических расстройств, которые в совокупности могут влиять на возникновение и развитие АГ у женщин с АО.

Таким образом, именно сниженный уровень ВМАН может являться предиктором развития АГ у женщин, больных АО.

Выводы

1. У женщин с АО уровень общего и высокомолекулярного адипонектина ниже, чем у практически здоровых женщин с нормальной ОТ.

2. У женщин с АО в сочетании с АГ уровень высокомолекулярного адипонектина ниже, чем у нормотензивных больных АО, что может свидетельствовать о вкладе низкого уровня высокомолекулярного адипонектина в формирование АГ у женщин с АО.

3. При уровне высокомолекулярного адипонектина ниже 4,6 мкг/мл риск АГ у женщин с АО увеличивается в 5,9 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Pi-Sunyer F.X. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease // *Nutrition Reviews*. — 2004. — Vol. 62, № 7. — P. 120–126.
2. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 316, № 2. — P. 129–139.
3. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with

both lipoatrophy and obesity // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7, № 8. — P. 941–946.

4. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin // *Biochimie*. — 2012. — Vol. 94, № 10. — P. 2137–2142.

5. Han S., Quon M., Kim J. et al. Adiponectin and cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, № 5. — P. 531–538.

6. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–314. / Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 309–314 [Russian].

7. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 6. — P. 2764–2769.

8. Huang K., Chen C., Chuang L. et al. Plasma adiponectin levels and blood pressures in non-diabetic adolescent females // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, № 9. — P. 4130–4134.

9. Тянянский Д.А., Парфенова Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 84–96. / Tanyanskiy D.A., Parfenova N.S. Adiponectin: the beneficial effects on metabolic processes and cardiovascular system // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 309–314 [Russian].

10. Hara K., Horikoshi M., Yamauchi T. et al. Measurement of the high-molecular-weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 6. — P. 1357–1362.

11. Heidemann C., Sun Q., van Dam R.M. et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 149, № 5. — P. 307–316.

12. Sattar N., Watt P., Cherry L. et al. High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 5. — P. 1846–1849.

13. Pischon T., Hu F.B., Girman C.J. et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 219, № 1. — P. 322–329.

14. Aso Y., Yamamoto R., Wakabayashi S. et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, № 7. — P. 1954–1960.

15. Kim D.H., Kim C., Ding E.L. et al. Adiponectin Levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension*. — 2013. — Vol. 62, № 1. — P. 27–32.

16. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K. et al. Association of serum high molecular weight adiponectin and blood pressure among non-diabetic community-dwelling men // *Clin. Experim. Hypertens.* — 2011. — Vol. 33, № 5. — P. 336–44.

17. Ogorodnikova A.D., Wassertheil-Smoller S., Mancuso P. et al. High-molecular-weight adiponectin and incident ischemic stroke in postmenopausal women: a Women's Health Initiative Study // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41, № 7. — P. 1376–1381.

18. Baumann M., von Eynatten M., Dan L. et al. Altered molecular weight forms of adiponectin in hypertension // *J. Clin. Hypertens.* — 2009. — Vol. 11, № 1. — P. 11–16.

19. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // *Eur. Heart J. Suppl.* — 2005. — Vol. 7, Suppl. D. — P. D3–D5.
20. Garrow J.S., Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness // *Int. J. Obes.* — 1985. — Vol. 9, № 2. — P. 147–153.
21. Matthews D., Hosker J., Rudenski D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28, № 7. — P. 412–419.
22. The European cardiovascular disease risk assessment model. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.escardio.org> (дата обращения — 10.10.2013).
23. Manson J.E., Skerrett P.J., Greenland P. et al. The escalating pandemic of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164, № 3. — P. 249–258.
24. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, № 6. — P. 898–919.
25. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364, № 9438. — P. 937–952.
26. Stamler J., Rose G., Stamler R. et al. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications // *Hypertension.* — 1989. — Vol. 14, № 5. — P. 570–577.
27. Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J.I. et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults; the Framingham Offspring Study // *Prevent. Med.* — 1987. — Vol. 16, № 2. — P. 235–251.
28. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obes. Res.* — 2003. — Vol. 11, № 11. — P. 1278–1289.
29. Sinha R., Dufour S., Petersen K.F. et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, № 4. — P. 1022–1027.
30. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators: Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9497. — P. 1640–1649.
31. Katzmarzyk P.T., Craig C.L. Independent effects of waist circumference and physical activity on all-cause mortality in Canadian women // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2006. — Vol. 31, № 3. — P. 271–276.
32. Rocchini A.P. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2000. — Vol. 10, № 5. — P. 287–294.
33. Hall J.E. The kidney, hypertension and obesity // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 625–633.
34. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // *Проблемы женского здоровья.* — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 23–33. / Astashkin Ye.I., Glezer M.G. Obesity and arterial hypertension // *Problems of Women Health [Problemy Zhenskogo Zdorovia].* — 2008. — Vol. 3, № 4. — С. 23–33 [Russian].
35. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 11, № 8. — P. 327–332.
36. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal F.J. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 280, № 6. — P. E827–E847.
37. Чубенко Е. А. Уровень лептина, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06; Санкт-Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. — СПб., 2009. — 16 с. / Chubenko E.A. Leptin level, structural and functional features of heart and vessels in women with abdominal obesity and hypertension: PhD thesis: 14.00.06; St Petersburg Pavlov State Medical University. — St Petersburg, 2009. — 16 p. [Russian].
38. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, № 5. — P. 1930–1935.
39. Di Chiara T., Argano C., Corrao S., Scaglione R., Licata G. Hypoadiponectinemia: a link between visceral obesity and metabolic syndrome // *J. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 175245. doi: 10.1155/2012/175245.
40. Pajvani U.B., Du X., Combs T.P. et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 11. — P. 9073–9085.
41. Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S. et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94, № 4. — P. 27–31.
42. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein K-deficient mice // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 22. — P. 2767–2770.
43. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 29. — P. 25863–25866.
44. Canale M.P., Manca di Villahermosa S., Martino G. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 2013.
45. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity induced hypertension // *Hypertension.* — 1992. — Vol. 19, № 1. — P. 161–166. — 865965. doi: 10.1155/2013/865965.

Продолжительность и качество сна — есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

М.В. Бочкарёв¹, Л.С. Коростовцева¹, Ю.В. Свиричев^{1, 2}

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

² Институт экспериментальной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Бочкарёв М.В. — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Коростовцева Л.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Свиричев Ю.В. — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующий лабораторией сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии Института экспериментальной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702–68–10. E-mail: somnology@almazovcentre.ru (Бочкарёв Михаил Викторович).

Резюме

В статье обсуждается взаимосвязь между качеством и продолжительностью сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В современном обществе хроническая депривация сна и нарушения сна широко распространены, но многие недооценивают их эффекты на здоровье. Данные экспериментальных, популяционных эпидемиологических и интервенционных исследований показали, что продолжительность сна (как короткая, так и длинная) ассоциирована с ССЗ и их основными факторами риска и может являться дополнительным модифицируемым фактором риска. Социальные факторы, нерегулярный режим сна-бодрствования, некоторые соматические и психические заболевания и сами нарушения сна могут приводить к изменению продолжительности сна и снижению его качества. Учитывая, что нормальный сон является сложным и динамичным процессом, значительно влияющим на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, в качестве основных патофизиологических механизмов, участвующих в становлении и прогрессировании ССЗ у лиц с нарушениями сна, рассматриваются следующие изменения: повышение активности симпатической нервной системы, нарушение суточного ритма артериального давления, нарушение липидного обмена, нарушение толерантности к глюкозе и изменения секреции гормонов, влияющих на аппетит. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе представляется очень важным соблюдение режима с достаточной продолжительностью сна, а также выявление и лечение нарушений сна.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, продолжительность сна, нарушения сна, циркадианные ритмы, мелатонин.

Sleep quality and duration and cardiovascular diseases: is there an association?

M.V. Bochkarev¹, L.S. Korostovtseva¹, Yu.V. Sviryaev^{1, 2}

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Physiology and Biochemistry n.a. I.M. Sechenov of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7(812)702–68–10. E-mail: somnology@almazovcentre.ru (Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, a Researcher at the Somnology Group of the Hypertension Research Department at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article reviews the relationship between the quality and duration of sleep and cardiovascular diseases (CVD). Chronic sleep deprivation and sleep disorders are common in modern society, however, many people underestimate their effects on health. Experimental data, population-based epidemiologic and interventional studies have shown that both short and long sleep duration are associated with CVD and their major risk factors. Thus, sleep duration could be considered an additional modified risk factor. Social factors, irregular sleep-wake cycle, some somatic and mental diseases, and sleep disorders themselves may decrease quality and duration of sleep. Normal sleep is a complex and dynamic process that significantly affects homeostasis of the cardiovascular system. The main pathophysiological mechanisms involved in CVD development and progression in subjects with the insufficient sleep considered to be the following: increased activity of the sympathetic nervous system, blunted circadian rhythm of blood pressure, impaired lipid metabolism, glucose intolerance and changes in the secretion of hormones that affect appetite. Thus, the novel goals of the cardiovascular prevention should include timely diagnosis and treatment of sleep disorders and sufficient sleep quality and duration.

Key words: cardiovascular diseases, hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, obesity, sleep duration, sleep disorders, circadian rhythms, melatonin.

Статья поступила в редакцию 01.08.14 и принята к печати 05.10.14.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности в России, составляя в структуре смертности от всех причин в мужской и женской популяции 38,8 и 36,8 % соответственно [1]. Продолжается активный поиск новых факторов риска ССЗ, коррекция которых будет способствовать снижению индивидуального риска за счет влияния на избыточную массу тела и ожирение, артериальную гипертензию (АГ), нарушения липидного и углеводного обмена и так далее. Появляется все больше доказательств того, что сон достаточной продолжительности имеет большое значение для поддержания нормального психического и физического функционирования, а для первичной и вторичной профилактики ССЗ важным являются и нормализация качества сна, и достаточная его продолжительность [2].

Потребность во сне уменьшается с возрастом, составляя более 13 часов для новорожденных, 9–10 часов для лиц в возрасте 14–18 лет [3]. Однако для взрослых нормальная продолжительность сна четко не установлена, оптимальной считается длительность равная 7 часам при отсутствии сонливости в дневное время [4]. Кривая вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от продолжительности сна имеет U-образную форму, что предполагает наличие различных механизмов, влияющих на прогноз при длинной и короткой продолжительности сна [4–6]. В то же время увеличивается количество людей, недосыпающих в связи со смещением времени засыпания на поздние часы и необходимостью раннего подъема на работу [7, 8], психосоциальными стрессами и нарушениями сна [2]. Около четверти трудоспособного населения работают в сменном

режиме, а после ночных смен продолжительность дневного сна (носящего компенсаторный характер с целью восполнения дефицита сна в предшествующие сутки) на 1–4 часа меньше обычного ночного сна. При этом известно, что у $\frac{3}{4}$ людей, работающих в сменном режиме, возникают нарушения сна [9, 10], а сама сменная работа ассоциирована с повышенным риском ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и атеросклероз, и смертности от них [10].

Данные эпидемиологических исследований о продолжительности сна

Опросы населения США показали, что продолжительность сна у взрослых постепенно сокращается [11]: в 2002 году — 6 часов 54 минуты в будние дни и 7 часов 30 минут в выходные [12], а в 2013 году — 6 часов 31 минута и 7 часов 13 минут соответственно. Также продолжительность сна варьирует в разных странах, составляя, например, в Германии 7 часов 1 минуту в будние дни и 8 часов 00 минут в выходные, а в Японии — 6 часов 22 минуты и 7 часов 12 минут соответственно [13]. В России эпидемиологические исследования по оценке продолжительности и качества сна ранее не проводились. По результатам опроса 1552 жителей Санкт-Петербурга [средний возраст 50 (21–68) лет, из них 56,2 % женщин], участников исследования по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), средняя продолжительность сна составила $7,3 \pm 1,2$ часа. При этом у 22,5 % участников длительность сна составила 6 часов в сутки и менее, а у 12,4 % опрошенных — более 9 часов в сутки [14]. При более детальном анализе жалоб выяснилось, что субъективные нарушения сна (такие, как

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
ПРОДЕМОНСТРИРОВАВШИЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ СНА
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СМЕРТНОСТЬЮ**

Оцениваемая конечная точка	Название исследования, метод оценки сна	Группа обследуемых	Возраст обследуемых	Длительность наблюдения (годы)	Продолжительность сна (часы)	Результаты ОР (95 % ДИ)
1	2	3	4	5	6	7
Развитие АГ	NHANES, 2006 [19], опрос	5 806 мужчин 3 983 женщин	32–59	8–10	≤ 5	1,60 (1,19–2,14) с поправкой на основные факторы риска
					< 6	1,05 (0,83–1,31) с поправкой на основные факторы риска
			60–86	8–10	≤ 5	0,85 (0,50–1,45) с поправкой на основные факторы риска
					< 6	0,86 (0,56–1,33) с поправкой на основные факторы риска
Изменение ИМТ	NHANES, 2005 [30], опрос	8 073	25–74	8–10	2–4	2,51 (0,83–7,53) с поправкой на основные факторы риска
					5	1,07 (0,58–1,97) с поправкой на основные факторы риска
					6	1,24 (0,84–1,82) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	Nurses' Health Study, 2013 [49], опрос	82 969	30–55	14	≤ 5	1,01 (0,91–1,12) с поправкой на основные факторы риска
Прибавка веса	Nurses' Health Study, 2006 [24], опрос	68 183	45–65	4		Сон длительностью 7–8 часов ассоциирован с наименьшим ИМТ, U-феномен
Развитие АГ	Whitehall II Study, 2014 [21], опрос	3 691	35–55	–	≤ 5	1,31 (0,65–1,42) для женщин с поправкой на основные факторы риска
					< 6	1,42 (0,94–2,16) для женщин с поправкой на основные факторы риска
Развитие ожирения (ИМТ более 30 кг/м ²)	Whitehall II Study, 2008 [31], опрос	4 378	35–55	16	≤ 5ч	1,05 (0,6–1,82) с поправкой на основные факторы риска

1	2	3	4	5	6	7
Общая смертность	Finnish Twin Cohort, 2007 [17], опрос	9 529 мужчин 10 265 женщин	35–55	22	< 7	1,27 (1,16–1,39) с поправкой на основные факторы риска
					> 8	1,27 (1,17–1,38) с поправкой на основные факторы риска
Общая смертность	JACC Study 2004 [18], Опрос	41 489 мужчин 57 145 женщин	40–79	9,9	< 6 > 9	Сон длительностью 7 часов ассоциирован с наименьшей смертностью U-феномен
Развитие ССЗ и ИБС	The MORGEN Study, 2011 [23], Опрос	20 432	20–65	12	< 6	ССЗ: 1,15 (1,00–1,32); ИБС: 1,23 (1,04–1,45)
					Низкое качество сна	ССЗ: 1,04 (0,87–1,26) с поправкой на основные факторы риска ИБС: 1,19 (0,95–1,5) с поправкой на основные факторы риска
Изменение ИМТ	The Penn State Cohort, 2014 [32], полисомнография	815	48,9 ±13,4	7,5	< 5	1,08 (0,48–2,41), $p > 0,05$ с поправкой на основные факторы риска
Смертность	The Penn State Cohort, 2010 [25], Полисомнография	741 мужчина	50,2 (14,5)	13,9	< 5	1,34 (0,79–2,28) с поправкой на основные факторы риска В сочетании с инсомнией ОР 4,0 (1,14–13,99) с поправкой на основные факторы риска
		1000 женщин	47,4 (12,6)	10,3		1,41 (0,47–4,19) с поправкой на основные факторы риска В сочетании с инсомнией 0,36 (0,03–4,33) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	The SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), 2014 [26], полисомнография	355	42–52	7	< 6	2,26 (1,19–5,86) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	The CARDIA Sleep Study, 2009 [27], актиграфия	578	33–45	6	< 6	1,30 (0,96–1,75) с поправкой на основные факторы риска

1	2	3	4	5	6	7
Развитие нарушений липидного обмена	The CARDIA Sleep Study, 2013 [28], актиграфия	503	32–51	10	Каждый 1 час увеличения продолжительности сна	Повышение ОХС на 5,2 (1,7–8,6) мг/дл, $p = 0,003$ Повышение ХС ЛПНП на 3,4 (0,2–6,6) мг/дл, $p = 0,039$ Риск дислипидемии по отношению ОХС/ЛПВП $\geq 5,0$: 1,23 (0,99–1,63), $p = 0,012$
Изменение ИМТ	The CARDIA Sleep Study, 2009 [34], актиграфия	612	33–45	5	< 6	–0,02 (–0,30–0,25), $p = 0,86$ с поправкой на основные факторы риска

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

трудности засыпания, частые пробуждения) среди жителей Санкт-Петербурга встречаются у каждого четвертого взрослого респондента и характерны в большей степени для женщин и лиц пожилого возраста [15].

Как уменьшение, так и увеличение продолжительности сна ассоциированы с неблагоприятными последствиями для здоровья (табл. 1) и сопровождаются повышением общей смертности [4–6, 16–18], частоты развития ССЗ [19–21], сахарного диабета (СД) 2-го типа [22], дислипидемии и ожирения у взрослых и детей [23]. Однако патогенетические механизмы, лежащие в основе таких взаимоотношений, до сих пор остаются до конца не выясненными и требуют дальнейшего тщательного изучения [24–31].

Метаанализ крупных эпидемиологических исследований (Cancer Prevention Study I и II, National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Study, Japan Collaborative Cohort Study), включающий данные 474 684 человек, находившихся под наблюдением в течение 6,9–25 лет, показал [16], что короткая продолжительность сна ассоциирована с более высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), в том числе и с летальным исходом [относительный риск (ОР) 1,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,80, $p < 0,0001$], а также инсульта [ОР 1,15 (95 % ДИ 1,00–1,31), $p = 0,047$]. В то же время короткий сон не сопровождался повышением общего риска ССЗ [ОР 1,03 (95 % ДИ 0,93–1,15), $p = 0,52$]. Увеличение продолжительности сна (более 9 часов в сутки) также было ассоциировано с повышением риска развития и смерти от СН [ОР 1,38 (95 %

ДИ 1,15–1,66), $p = 0,0005$], более высоким риском инсульта [ОР 1,65 (95 % ДИ 1,45–1,87), $p < 0,0001$] и общим риском развития ССЗ [ОР 1,41 (95 % ДИ 1,19–1,68), $p < 0,0001$].

Продолжительность сна, ожирение и метаболический синдром

Ожирение и метаболический синдром являются известными факторами риска ССЗ [29]. В метаанализе 2008 года по оценке влияния продолжительности сна на ожирение [23], включившем данные 634 511 человек из 30 исследований (из них 12 исследований проведены среди детей, 18 — среди взрослых), риск ожирения при короткой продолжительности сна у детей составил 1,89 (95 % ДИ 1,46–2,43); $p < 0,0001$ и 1,55 (95 % ДИ 1,43–1,68); $p < 0,0001$ у взрослых. Степень влияния продолжительности сна на массу тела была примерно одинаковой во всех возрастных группах. Регрессионный анализ подтвердил, что у взрослых сокращение продолжительности сна на 1 час в сутки ведет к увеличению индекса массы тела (ИМТ) на 0,35 кг/м². Когортные эпидемиологические исследования Nurses' Health Study [24] и Роттердамское исследование [32] показали U-образную зависимость между продолжительностью сна и ожирением. Однако в других исследованиях короткая продолжительность сна не оказывала влияния на риск развития ожирения, что было показано как в Whitehall II Study [23], в котором учитывалась субъективная оценка длительности сна по опросникам, так и в исследованиях с объективным измерением показателей сна — The Penn State Cohort (использовались

данные полисомнографии [33]) и Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) (учитывали данные актиграфии [34]).

При оценке показателей сна отдельно в будние и выходные дни оказалось, что каждый час разницы продолжительности сна в рабочие и нерабочие дни (явление получило название «социальный джет-лаг») приводит к повышению риска развития избыточной массы тела и ожирения на 33 % [7]. В последнее время «социальный джет-лаг» считается важным показателем оценки стабильности суточных биологических ритмов. Показано, что большие различия продолжительности сна в будние и выходные дни (то есть большая выраженность «социального джет-лага») сопровождаются более высокой частотой курения, употребления алкоголя и кофе [35].

Известно, что изменения цикла сон-бодрствование влияют на основной обмен, пищевое поведение, физическую активность [36]. Нарушение равновесия между потреблением и расходом энергии может приводить к метаболическим нарушениям, включая ожирение и СД. Основным компонентом энергетического гомеостаза является возможность координации суточного паттерна активности и потребления пищи, расхода и сохранения энергии в течение дня, что поддерживается синхронизацией функционирования эндокринной системы с освещением [37]. Было показано, что даже одна ночь депривации сна приводит к повышению потребления пищи и снижению расхода энергии независимо от уровня глюкозы в крови у здоровых людей [38, 39]. Кроме того, после частичной депривации сна люди склонны съесть больше продуктов с высоким содержанием углеводов и жиров [40]. Интервенционное трехнедельное исследование по увеличению продолжительности сна у взрослых людей с избыточным весом с привычных 6,5 часа и менее до 7,1 часа в сутки ($p < 0,001$) привело к уменьшению сонливости, снижению аппетита на 14 % ($p = 0,034$) и снижению на 62 % стремления к сладким и соленым продуктам ($p = 0,017$) [41].

Данные многих экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении распространенности нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа среди лиц с изменением продолжительности и качества сна [42]. Среди них одним из первых было эпидемиологическое исследование Sleep Heart Health Study, в котором короткая продолжительность сна оказалась связанной с риском развития СД 2-го типа и НТГ [43]. В проспективном исследовании CARDIA, при объективной оценке длительности сна с помощью актиграфии, лишь качество сна, но не его

продолжительность, было ассоциировано с уровнем глюкозы и инсулина [44].

Одним из объяснений тесной взаимосвязи продолжительности сна с нарушениями метаболизма и аппетита может служить тот факт, что циркадианный ритм секреции большинства гормонов, регулирующих аппетит сопряжен с циклом «сон-бодрствование». Нарушение взаимодействия нейропептидов грелина и лептина при фрагментации и укорочении продолжительности сна влияет на энергетический баланс и приводит к повышению аппетита и неконтрольному приему пищи [45]. Продолжительность сна менее 5 часов в сутки ассоциирована со снижением уровня грелина [46].

Таким образом, некоторые эпидемиологические исследования установили взаимосвязь между короткой продолжительностью сна и повышением частоты развития СД 2-го типа и ожирения. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что снижение качества сна и его продолжительности приводит к снижению чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе. Ограничения продолжительности сна в эксперименте также приводят к изменениям физиологических и поведенческих особенностей организма и сопровождаются увеличением потребления пищи, положительным энергетическим балансом и прибавкой веса.

Продолжительность сна, артериальное давление и риск артериальной гипертензии

Последние экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что укорочение продолжительности сна может приводить к повышению артериального давления (АД) и развитию АГ [21, 26, 27]. Изменения вегетативной нервной системы (ВНС) во время сна влияют на динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Активность симпатической иннервации периферического сосудистого русла по данным микронейрографии непрерывно уменьшается при углублении NREM-сна и повышается во время REM-сна, что находит свое отражение в изменении ЧСС и АД в разные фазы сна [47].

В исследовании Sleep Heart Health Study (SHHS) взаимосвязь между продолжительностью сна и распространенностью АГ имела U-образную форму с оптимальной продолжительностью сна 7–8 часов [48]. В проспективном исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) при продолжительности сна менее 5 часов риск развития АГ через 8–10 лет наблюдения возрос в 1,6 раза в группе лиц в возрасте 32–59 лет, но не повышался у пожилых [19]. При этом сон менее 6 часов не со-

проводился повышением риска развития АГ у пожилых людей. В то же время 14-летнее наблюдение медсестер не выявило повышения риска развития АГ при короткой продолжительности сна [49]. Проспективное исследование Whitehall II выявило увеличение риска АГ при короткой продолжительности сна только у женщин [21]. Исследователи объясняют это тем, что медленноволновой сон составляет большую долю сна у молодых людей и женщин. При объективной оценке продолжительности сна по данным актиграфии в исследовании CARDIA была выявлена ассоциация короткой продолжительности сна с развитием АГ даже у молодых здоровых людей [27]. При оценке сна с помощью полисомнографии в семилетнем проспективном исследовании здоровья женщин (Study of Women's Health Across the Nation) показано увеличение риска АГ в 2,26 раза [26]. Российские исследования Мартынова А.И. и соавторов (2002) показали, что у пожилых пациентов с АГ и нарушениями качества сна (по субъективной оценке) в 5 раз чаще регистрируется повышенное АД в ночное время [50].

Основными механизмами, приводящими к повышению АД при нарушениях продолжительности сна и при смещении времени суток, на которое он приходится, считаются изменения суточной (циркадианной) ритмичности АД и баланса ВНС. Привычное для короткоспящих людей увеличение активности в течение дня приводит к повышению длительности активации симпатической нервной системы, увеличению секреции катехоламинов и, как следствие, повышению ЧСС и АД [51]. Экспериментальные работы Kato M. и соавторов (2000) показали повышение АД после одной ночи частичной депривации сна (до 3,6 часа в среднем) [52] на 6 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и на 3 мм рт. ст. — для диастолического АД (ДАД). При этом в качестве механизма, вызывающего такие эффекты, авторы называют увеличение секреции норэпинефрина и повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Ekstedt M. и соавторы (2004) выявили повышение уровня АД, холестерина и кортизола в группе людей с частыми ночными пробуждениями и нормальной продолжительностью сна, предполагая, что важна не только продолжительность сна, но и его качество [53]. Гипотеза о том, что увеличение продолжительности сна может приводить к снижению АД, была проверена Naassik M. и соавторами (2013). Экспериментальное шестинедельное исследование по увеличению продолжительности сна в среднем на 35 ± 9 минут в сутки у людей с привычной длительностью сна менее 7 часов и высоким нормальным уровнем АД или АГ 1-й степени привело у них к снижению

САД на 14 ± 3 мм рт. ст., а ДАД — на 8 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,05$) [54].

Центральным органом, регулирующим синхронизацию циркадианных (суточных) ритмов АД с ритмом сна-бодрствования через влияние на ВНС и уровень гормонов, являются супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса. Свет через сетчатку глаза и ретиногипоталамический тракт передает информацию в СХЯ и эпифиз, приводя к изменению секреции гормона мелатонина [55]. Изменения в системе регуляции свет-циркадианный ритм «сон-бодрствование» могут сопровождаться нарушением циркадианного колебания уровня АД [56]. Экспериментальные исследования по энтеральному приему (экзогенного) мелатонина короткого действия у мужчин с АГ показали, что его однократный прием не приводит к снижению АД и не влияет на показатели сна в отличие от длительного приема мелатонина. После трех недель приема мелатонина САД и ДАД во время сна снизилось на 6 и 4 мм рт. ст. соответственно. Кроме этого, прием мелатонина способствовал уменьшению времени засыпания с 33 до 22 минут ($p = 0,036$), повышению эффективности сна с 80 до 85 % ($p = 0,017$) и продолжительности сна с 5,6 до 6,1 часа ($p = 0,013$) [57]. В то же время метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не подтвердил гипотензивного действия мелатонина короткого действия. Изменение САД и ДАД при приеме мелатонина составило $-0,3$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-5,9$ – $-5,30$); $p = 0,92$] и $-0,2$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-3,8$ – $-3,3$); $p = 0,89$] в отличие от мелатонина медленного высвобождения, приводившего к снижению САД на $-6,1$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-10,7$; $-1,5$); $p = 0,009$], ДАД $-3,5$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-6,1$; $-0,9$); $p = 0,009$] [58].

Все больше данных свидетельствует о том, что изменение продолжительности сна может приводить к повышению АД и нарушению его суточного профиля. Интервенционные исследования показали, что увеличение продолжительности сна у короткоспящих людей и прием экзогенного мелатонина могут приводить к снижению повышенного АД.

Продолжительность сна и ишемическая болезнь сердца

Влияние продолжительности сна на развитие ИБС может быть опосредовано через промежуточные факторы риска, такие как повышение ИМТ, АД, нарушения липидного и углеводного обмена. Голландское когортное эпидемиологическое исследование MORGEN (Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands) показало увеличение риска развития ИБС на 23 % при короткой продолжительности сна. Относи-

тельный риск смерти от ИБС в проспективном исследовании популяции Сингапура составил 1,57 и 1,79 при продолжительности сна менее 5 часов и более 9 часов соответственно [59]. В российской популяции, обследованной в рамках программы ВОЗ «MONICA — психосоциальная», риск ИМ в течение восьмилетнего периода был в 9,25 раза выше у мужчин в возрасте 25–44 лет, давших оценку качества своего сна «плохо», чем у мужчин той же возрастной группы с субъективной оценкой сна «хорошо» [60]. К сожалению, в этом исследовании продолжительность сна не оценивалась. В пятилетнем проспективном исследовании CARDIA было отмечено увеличение риска кальцификации коронарных артерий при уменьшении продолжительности сна (на 1 час). При этом благоприятный эффект одного дополнительного часа был сопоставим с эффектом снижения САД на 16,5 мм рт. ст. [61]. В том же исследовании продемонстрировано увеличение риска развития гиперлипидемии при уменьшении продолжительности сна: повышение общего холестерина липопротеинов низкой плотности (ОХ ЛПНП) $\geq 5,0$ ммоль/л регистрировалось чаще в 1,23 раза (95 % ДИ 0,99–1,63, $p = 0,012$) [28].

Показана J-образная взаимосвязь толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) и продолжительности сна в эпидемиологическом исследовании Study of Health in Pomerania с вариациями от $0,81 \pm 0,21$ мм и менее у спящих 5 часов в сутки до $0,89 \pm 0,29$ мм у спящих 11–12 часов в сутки. Наименьшая ТКИМ $0,76 \pm 0,15$ мм была выявлена в подгруппе лиц с семичасовой продолжительностью сна в сутки по данным субъективной оценки ($p < 0,001$). При этом в этой группе отмечены наименьшие уровни САД и гликированного гемоглобина HbA1c, а также более высокий уровень физической активности и более низкие показатели массы тела [62].

Еще одним механизмом, опосредующим влияние нарушений продолжительности и качества сна на развитие ИБС, может являться активация провоспалительных маркеров. Известно, что С-реактивный белок (СРБ) является одним из предикторов риска развития инсульта и ИМ, и было показано, что его уровень повышается при полной или частичной депривации сна [63]. Однако крупное эпидемиологическое исследование Wisconsin Sleep Cohort Study не выявило связи между СРБ, субъективной и объективной продолжительностью сна [64]. В то же время результаты ряда исследований продемонстрировали обратную взаимосвязь между качеством сна и уровнем СРБ в отдельных подгруппах обследуемых, свидетельствуя о более высокой провоспалительной активности у лиц с низким качеством сна (по данным опросников) [65].

Фрагментация сна и сердечно-сосудистые заболевания

На качество сна могут влиять как различные соматические заболевания, так и собственно нарушения сна, которые относятся к одним из самых распространенных психопатологических состояний. Наиболее частыми нарушениями сна являются инсомния, распространенность которой достигает 30 % в общей популяции и возрастает до 50 % у пожилых лиц [66], и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), выявляемый у 10 % женщин и 30 % мужчин [67]. Данные метаанализа когортных эпидемиологических исследований с наблюдением от 3 до 20 лет показали, что инсомния повышает риск развития и смерти от ССЗ на 45 % [ОР 1,45; (95 % ДИ 1,29–1,62); $p < 0,00001$]. Основными механизмами, лежащими в основе влияния инсомнии на сердечно-сосудистую систему, считаются повышение активации симпатической нервной системы, уровня воспалительных цитокинов и кортизола, нарушения суточного профиля АД и толерантности к глюкозе [68].

СОАС характеризуется возникновением повторяющихся окклюзий верхних дыхательных путей, приводящих к развитию эпизодов апноэ и гипопноэ длительностью 10 секунд и более при сохраняющихся усилиях дыхательной мускулатуры и движениях грудной клетки и брюшной стенки. К настоящему времени накоплен большой объем данных, свидетельствующих о связи нарушений дыхания во время сна с сердечно-сосудистой патологией — повышением артериального давления, риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, острых нарушений мозгового кровообращения, нарушений ритма сердца) [67, 69]. Известно, что СОАС является независимым фактором риска АГ [70], а в ряде случаев обуславливает резистентность к антигипертензивной терапии [71]. Российские проспективные наблюдения в течение 5–7 лет показали, что наличие СОАС ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития СД 2-го типа независимо от других факторов риска [ОР 3,13 (95 % ДИ 1,22–8,07); $p = 0,019$] [72]. Механизмами влияния СОАС на сердечно-сосудистую систему являются нарушение качества, непрерывности и длительности сна (его фрагментация), гипоксия и гиперкапния, приводящие к активации симпатической нервной системы, повышению артериального давления, нарушениям метаболизма, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции. Отрицательное внутригрудное давление и его существенные колебания в течение ночи дополнительно способствуют повышению нагрузки на левый желудочек [69].

В последнее время появились данные о том, что на риск развития ССЗ могут оказывать влияние периодические движения нижних конечностей, которые порой диагностируются только по результатам полисомнографического исследования и не сопровождаются субъективными жалобами [73, 74]. Более того, у детей с индексом периодических движений нижних конечностей более 5 эпизодов в час сна отмечен существенно более высокий риск АГ в ночное время как по систолическому, так и по диастолическому АД [ОР 6,25 (95 % ДИ 1,87–20,88) и ОР 4,83 (95 % ДИ 1,66–14,07) соответственно, $p < 0,05$ при учете основных факторов риска] [75]. Обсуждаемые механизмы, через которые реализуется неблагоприятное влияние периодических движений нижних конечностей на сердечно-сосудистую систему, включают фрагментацию сна за счет повторных микропробуждений и повышение вследствие этого активности симпатической нервной системы, однако требуют дальнейшего изучения.

Основные нарушения сна — инсомния и СОАС — вносят значимый вклад в развитие нарушения структуры сна и ассоциированы с развитием ССЗ и возникновением их факторов риска. С учетом этого крайне важным является своевременная диагностика и коррекция нарушений сна.

Общие ограничения исследований

Многие из исследований по влиянию продолжительности и качества сна на развитие ССЗ имеют сходные ограничения. В эпидемиологических исследованиях чаще всего анализируются субъективные данные о продолжительности сна, основанные на самооценке, данных опросников. При этом могут возникать различия в результатах исследований в связи с разной формулировкой вопроса. Стандартным является вопрос: «какова продолжительность Вашего сна за ночь?» При этом не учитывается дневной сон (что имеет особое значение у пожилых лиц, у пациентов с гиперсомнией; людей, работающих в ночные смены, и других); зачастую отсутствуют дополнительные вопросы, касающиеся качества ночного сна. Более того, продолжительность сна может укорачиваться за счет увеличения времени засыпания и частых ночных пробуждений, приводящих к фрагментации и нарушению непрерывности сна. Пожилые люди могут переоценивать или недооценивать продолжительность своего сна из-за когнитивных нарушений [76]. Также пациенты с нарушениями сна (например, с СОАС, периодическими движениями нижних конечностей и другими) могут не сообщать об изменении продолжительности сна, в то время как структура сна у них нарушена и зачастую отмечается выраженная фрагментация

сна. Риск развития ССЗ у таких пациентов может быть обусловлен собственно этими нарушениями сна, а не изменением продолжительности или качества, что не всегда учитывается при проведении опросов. Так, например, риск развития АГ у лиц с СОАС опосредован различными механизмами, при этом продолжительность ночного сна у этих пациентов может быть нормальной, а суммарная (за счет выраженной дневной сонливости) — превышать 10–11 часов.

С другой стороны, в исследованиях, включающих объективные показатели сна, часто оцениваются небольшие выборки с меньшей статистической мощностью для проверки гипотез. Также отсутствуют повторные измерения продолжительности сна, что затрудняет определение степени репрезентативности однократного измерения длительности сна для периода последующего наблюдения. Это особенно важно при проведении длительных проспективных исследований.

При оценке влияния нарушений сна на развитие ССЗ необходимо помнить, что высока вероятность снижения качества сна при некоторых соматических заболеваниях: гастроэзофагеально-рефлюксной болезни [77] и синдроме раздраженного кишечника [78], онкологических заболеваниях [79], заболеваниях опорно-двигательного аппарата, часто сопровождающихся выраженным болевым синдромом [80], акромегалии [81], психических заболеваниях [82], болезни Паркинсона [83], бронхиальной астме [84], хронической болезни почек [85].

Заключение

Представленные в современной литературе данные показывают, что адекватная продолжительность сна может быть важной для профилактики ССЗ. Необходимо своевременно выявлять причины изменения продолжительности сна и проводить мероприятия по улучшению качества сна. Основными нарушениями сна, приводящими к снижению качества сна и укорочению его продолжительности, являются синдром апноэ во сне и инсомния.

Интервенционные исследования показывают, что при недостаточной продолжительности и низком качестве сна его улучшение приводит к уменьшению аппетита и снижению уровня АД, что может оказывать благоприятный эффект на состояние органов-мишеней и уменьшать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако это предположение требует подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях.

При планировании исследований по изучению влияния продолжительности сна на развитие соматической патологии необходимо включать объ-

ективные методы оценки продолжительности сна, а при проведении опросов — оценивать также время засыпания, продолжительность и частоту (количество) ночных пробуждений и время суток, на которое приходился сон.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование исследования

Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219.

Литература

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Рос. кардиол. журн. — 2012. — № 5. — С. 6–11. / Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of Russian Federation participating in the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in 12 regions of Russian Federation (ESSE-RF)» // Russian Cardiology Journal [Rossiyskii Kardiologicheskii Zhurnal]. — 2012. — № 5. — P. 6–11 [Russian].
2. Luyster F.S., Strollo P.J.Jr., Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative // Sleep. — 2012. — Vol. 35, № 6. — P. 727–34.
3. Williams J.A., Zimmerman F.J., Bell J.F. Norms and trends of sleep time among US children and adolescents // J. Am. Med. Assoc. Pediatr. — 2013. — Vol. 167, № 1. — P. 55–60.
4. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L. et al. Mortality associated with sleep duration duration and insomnia // Arch. Gen. Psychiatry. — 2002. — Vol. 59, № 2. — P. 131–136.
5. Wingard D.L., Berkman L.F. Mortality risk associated with sleeping patterns among adults // Sleep. — 1983. — Vol. 6, № 2. — P. 102–107.
6. Kojima M., Wakai K., Kawamura T. et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan // J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 10, № 10. — P. 87–93.
7. Roenneberg T., Allebrandt K.V., Merrow M., Vetter S. Social jetlag and obesity // Curr. Biol. — 2012. — Vol. 22, № 10. — P. 939–943.
8. Bonnet M.H., Arand D.L. We are chronically sleep deprived // Sleep. — 1995. — Vol. 18, № 10. — P. 908–911.
9. Tilley A., Wilkinson R.T., Drud M. Night and day shifts compared in terms of the quality and quantity of sleep recorded in the home and performance measures at work: a pilot study. Night and shift work: biological and social aspects. — Oxford: Pergamon Press, 1981. — P. 187–196.
10. Rajaratnam S.M., Arendt J. Health in a 24-h society // The Lancet. — 2001. — Vol. 358, № 9286. — P. 999–1005.
11. Krueger P.M., Friedman E.M. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study // Am. J. Epidemiol. — 2009. — Vol. 169, № 9. — P. 1052–1063.
12. 2002 “Sleep in America” poll. Available at: <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/2002SleepInAmericaPoll.pdf>. Accessed August 1, 2014.
13. 2013 international bedroom poll. Available at: <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/RPT495a.pdf>. Accessed August 1, 2014.
14. Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V. et al. Association between insulin and leptin levels and sleep duration in general population // J. Sleep Res. — 2014. — Vol. 23 (Suppl. 1). — P. 158.
15. Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П. и др. Взаимосвязь субъективных нарушений сна и эмоциональных жалоб (результаты скрининга в репрезентативной выборке взрослых жителей Санкт-Петербурга) // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 4. — С. 269–279. / Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Rotar O.P. et al. The association between self-reported sleep disorders and emotional complaints: the results of the screening study in adult St Petersburg citizens // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 269–279 [Russian].
16. Cappuccio F.P., D’Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // Sleep. — 2010. — Vol. 3, № 5. — P. 585–592.
17. Hublin C., Partinen M., Koskenvuo M., Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study // Sleep. — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 1245–1253.
18. Tamakoshi A., Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan // Sleep. — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 51–54.
19. Gangwisch J.E., Heymsfield S.B., Boden-Albala B. et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analysis of the first national health and nutrition examination survey // Hypertension. — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 833–839.
20. Hoevenaer-Blom M.P., Spijkerman A.M., Kromhout D., Van den Berg J.F., Verschuren W.M. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study // Sleep. — 2011. — Vol. 34, № 11. — P. 1487–1492.
21. Cappuccio F.P., Stranges S., Kandala N.B. et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study // Hypertension. — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 693–700.
22. Cappuccio F.P., D’Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 414–442.
23. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.-B. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults // Sleep. — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 619–626.
24. Patel S.R., Malhotra A., White D.P., Gottlieb D.J., Hu F.B. Association between reduced sleep and weight gain in women // Am. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 164, № 10. — P. 947–954.
25. Vgontzas A.N., Liao D., Pejovic S. et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State Cohort // Sleep. — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 1159–1164.
26. Matthews K. A., Chang Y., Kravitz H.M., Bromberger J.T., Owens J.F., Buysse D.J., Hall M.H. Sleep and risk for high blood pressure and hypertension in midlife women: the SWAN (Study of Women’s Health Across the Nation) Sleep Study // Sleep Med. — 2014. — Vol. 15, № 2. — P. 203–208.
27. Knutson K. L., Van Cauter E., Rathouz P. J. et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169, № 11. — P. 1055–1061.
28. Petrov M.E.R., Kim Y., Lauderdale D. et al. Longitudinal associations between objective sleep and lipids: the CARDIA study // Sleep. — 2013. — Vol. 36, № 11. — P. 1587–1595.
29. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk // Curr. Diabetes Rev. — 2005. — Vol. 1, № 2. — P. 137–143.
30. Gangwisch J.E., Malaspina D., Boden-Albala B. et al. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I // Sleep. — 2005. — Vol. 28, № 10. — P. 1289–1296.

31. Saverio S., Cappuccio F.P., Kandala N.-B. et al. Cross-sectional versus prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution the Whitehall II study // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — Vol. 167, № 3. — P. 321–329.
32. Van den Berg J.F., Knivistingh N.A., Tulen J.H.M. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2008. — Vol. 32, № 7. — P. 1083–1090.
33. Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Miksiewicz T. et al. Unveiling the longitudinal association between short sleep duration and the incidence of obesity: the Penn State Cohort // *Intern. J. Obes.* — 2014. — Vol. 38, № 3. — P. 825–832.
34. Lauderdale D.S., Knutson K.L., Rathouz P.J., Yan, L.L., Hulley, S.B., Liu K. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index the CARDIA sleep study // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170, № 7. — P. 805–813.
35. Foster R.G., and Wulff K. The rhythm of rest and excess // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6, № 5. — P. 407–414.
36. Kreier F., Yilmaz A., Kalsbeek A. et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2003. — Vol. 52, № 11. — P. 2652–2656.
37. Gonnissen H.K.J., Hulshof T., Westert-Plantenga M.S. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis // *Obesity Rev.* — 2013. — Vol. 14, № 5. — P. 405–416.
38. Brondel L., Romer M.A., Nougues P.M., Touyarou P., Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 6. — P. 1550–1559.
39. Benedict C., Hallschmid M., Lassen A. et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93, № 6. — P. 1229–1236.
40. Nedeltcheva A.V., Kilkus J.M., Imperial J. et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89, № 1. — P. 126–133.
41. Tasali E., Chapotot F., Wroblewski K., Schoeller D. The effects of extended bedtimes on sleep duration and food desire in overweight young adults: a home-based intervention // *Appetite*. — 2014. — Vol. 80, № 9. — P. 220–224.
42. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 12. — P. 1544–1550.
43. Resnick H.E., Redline S., Shahar E. et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 702–709.
44. Knutson K.L., Van Cauter E., Zee P.C., Liu K., Lauderdale D.S. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) sleep study // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 5. — P. 1171–1176.
45. Huang W., Ramsey K.M., Marcheva B., Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2133–2141.
46. Morselli L., Guyon A., Spiegel K. Sleep and metabolic function // *Eur. J. Physiol.* — 2012. — Vol. 463, № 1. — P. 139–160.
47. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L. et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, № 5. — P. 303–307.
48. Gottlieb D.J., Redline S., Nieto F.J. et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study // *Sleep*. — 2006. — Vol. 29, № 8. — P. 1009–1014.
49. Gangwisch J.E., Feskanich D., Malaspina D., Shen S., Forman J.P. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study // *Am. J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 26, № 7. — P. 903–911.
50. Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона при коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией // *Кардиология*. — 2002. — № 8. — С. 11–14. / Martynov A.I., Vein A.M., Ostroumova O.D. et al. Zopiclone treatment for the correction of high blood pressure in the sleep-wake cycle in elderly patients with essential hypertension and insomnia // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2002. — № 8. — P. 11–14 [Russian].
51. Esler M. The sympathetic system and hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 6, Pt. 2. — P. 99S–105S.
52. Kato M., Phillips B.G., Sigurdsson G. et al. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 5. — P. 1173–1175.
53. Ekstedt M., Akerstedt T., Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure // *Psychosom. Med.* — 2004. — Vol. 66, № 6. — P. 925–931.
54. Haack M., Serrador J., Cohen D. et al. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study // *J. Sleep Res.* — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 295–304.
55. Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 269–273. / Anisimov V.N. Melatonin and its place in the modern medicine // *Russian Medical Journal [Russkii Meditsinskii Zhurnal]*. — 2006. — Vol. 14, № 4. — P. 269–273 [Russian].
56. Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health // *Intern. Rev. Psych.* — 2014. — Vol. 26, № 2. — P. 139–154.
57. Scheer F.A., Van Montgrans G.A., Van Someren E.J., Mairuhu G., Buijs R.M. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 192–197.
58. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2011. — Vol. 2011, № 7. — P. 577–584.
59. Shankar A., Koh W-P., Yuan J-M., Lee H-P., Yu M.C. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — Vol. 168, № 12. — P. 1367–1377.
60. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Громова Е.А. Нарушения сна и риск возникновения инфаркта миокарда // *Клиническая медицина*. — 2006. — № 4. — С. 28–30. / Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Gromov E.A. Sleep disorders and the risk of myocardial infarction // *Clinical Medicine [Klinicheskaya Meditsina]*. — 2006. — № 4. — P. 28–30 [Russian].
61. King C.R., Knutson K.L., Rathouz P.J. et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300, № 24. — P. 2859–2866.
62. Wolff B., Völzke H., Schwahn C. et al. Relation of self-reported sleep duration with carotid intima-media thickness in a general population sample // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196, № 2. — P. 727–732.
63. Haack M., Sanchez E., Mullington J.M. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30, № 9. — P. 1145–1152.
64. Taheri S., Austin D., Lin L. et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP) — no association with sleep duration or

sleep disordered breathing // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30, № 8. — P. 991–996.

65. Liu R., Liu X., Zee P.C., Hou L., Zheng Z., Wei Y., Du J. Association between sleep quality and C-reactive protein: results from national health and nutrition examination survey, 2005–2008 // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. e92607.

66. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Med. Rev.* — 2002. — Vol. 6, № 2. — P. 97–111.

67. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 10–16. / Sviryaev Y.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Kalinkin A.L., Konradi A.O. Prognostic significance of obstructive sleep apnea: interim results of a five-year prospective study // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 10–16. [Russian].

68. Sofi F., Cesari F., Casini A. et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 57–64.

69. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American heart association/American college of cardiology foundation scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, № 8. — P. 686–717.

70. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 19. — P. 1378–1384.

71. Коростовцева Л.С. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. н. — СПб.: Falcon Print, 2014. — 18 с. / Korostovtseva L.S. Prognostic role of obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive obese patients: PhD thesis. — St Petersburg: Falcon Print, 2014. — 18 p. [Russian].

72. Емельянов И.В., Авдонина Н.Г., Иваненко В.В. и др. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 96–101. / Emelyanov I.V., Avdonina N.G., Ivanenko V.V. et al. Reasons for the therapy resistance in patients with uncontrolled hypertension: analysis of a specialized center // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 96–101 [Russian].

73. Koo B.B., Blackwell T., Ancoli-Israel S., Stone K.L., Stefanick M.L., Redline S.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124, № 11. — P. 1223–1231.

74. Wing Y.K., Zhang J., Ho C.K., Au C.T., Li A.M. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children // *Sleep*. — 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 759–765.

75. Ven Den Berg J.F., Frank J.A., Van Rooij F.J. et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons // *J. Sleep Res.* — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 295–302.

76. Jung H.K., Choung R.S., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and

therapeutic implications // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 22–29.

77. Rotem A.Y., Sperber A.D., Krugliak P. et al. Polysomnographic and actigraphic evidence of sleep fragmentation in patients with irritable bowel syndrome // *Sleep*. — 2003. — Vol. 26, № 6. — P. 747–752.

78. Fleming L., Gillespie S., Espie C.A. The development and impact on cancer survivors: a qualitative analysis // *Psychooncology*. — 2010. — Vol. 19, № 9. — P. 991–996.

79. Drewes A.M., Nielsen K.D., Taagholt S.J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34, № 7. — P. 629–635.

80. Ваулина Д.А., Свиричев Ю.В., Цой У.А. и др. Синдром апноэ во сне при акромегалии: случайный попутчик или постоянный спутник? // *Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 4. — С. 99–105. / Vaulina D.A., Sviryaev Y.V., Tsoy U.A. et al. Apnea in acromegaly: casual or a constant companion? // *Bulletin of the Federal Almazov Centre of Heart, Blood and Endocrinology [Bulletin FCSKE im. V.A. Almazova]*. — 2013. — № 4. — P. 99–105 [Russian].

81. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // *Sleep*. — 2005. — Vol. 28, № 11. — P. 1457–1464.

82. Raggi A., Bella R., Pennisi G., Neri W., Ferri R. Sleep disorders in Parkinson's disease: a narrative review of the literature // *Rev. Neurosci.* — 2013. — Vol. 24, № 3. — P. 279–291.

83. Khan W.H., Mohsenin V., D'Ambrosio C.M. Sleep in asthma // *Clin. Chest Med.* — 2014. Vol. 35, № 3. — P. 483–493.

84. De Santo R.M., Bartiromo M., Cesare C.M., Cirillo M. Sleep disorders occur very early in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 21, Suppl. 13. — P. S59–S65.

Галектин 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

В.А. Ионин¹, О.В. Листопад¹, С.Е. Нифонтов¹, Е.Ю. Васильева²,
А.В. Соболева¹, О.Д. Беляева², Е.И. Баранова¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Ионин В.А. — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Листопад О.В. — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Нифонтов С.Е. — врач функциональной диагностики и эхокардиографии клиники факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Васильева Е.Ю. — заведующая центральной клинко-диагностической лабораторией, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Соболева А.В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Беляева О.Д. — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России).

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: ionin.v.a@gmail.com (Ионин Валерий Александрович).

Резюме

Цель исследования — изучить уровень галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом (МС), в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП) для определения значимости этого маркера фиброза при метаболическом синдроме. **Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов с МС (IDF, 2005), из них 50 с больных пароксизмальной и персистирующей формами ФП, а также 50 практически здоровых людей сопоставимого возраста. Уровень галектина 3 в сыворотке крови оценивался методом иммуноферментного анализа ELISA. Всем обследованным выполнена трансторакальная эхокардиография. **Результаты.** Уровень галектина 3 в сыворотке крови у больных с МС в сочетании с ФП выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых [0,72 (0,44; 1,36); 0,44 (0,42; 1,22) и 0,32 (0,28; 0,42) нг/мл соответственно, $p < 0,05$; $p < 0,001$ и $p < 0,001$]. У больных с 5 компонентами МС уровень галектина 3 выше, чем у пациентов с 4 и 3 составляющими [2,01 (0,52; 4,59); 0,54 (0,44; 1,37) и 0,42 (0,32; 0,42) нг/мл соответственно, $p < 0,05$; $p < 0,001$ и $p < 0,001$]. По результатам корреляционного анализа выявлены связи между уровнем галектина 3 и окружностью талии, уровнем артериального давления, объемом левого предсердия, объемом правого предсердия и уровнем триглицеридов ($r = 0,57$; $r = 0,51$; $r = 0,45$; $r = 0,40$; $r = 0,41$ соответственно, $p < 0,001$). **Выводы.** Маркер фиброза галектин 3 у больных МС выше, чем у здоровых, а у больных с МС в сочетании с ФП выше, чем у пациентов без данной аритмии.

Ключевые слова: галектин 3, маркер фиброза, метаболический синдром, фибрилляция предсердий.

Galectin 3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation

V.A. Ionin¹, O.V. Listopad¹, S.E. Nifontov¹, E.Yu. Vasiljeva²,
A.V. Soboleva¹, O.D. Belyaeva², E.I. Baranova¹

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg St Petersburg, Russia

²Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: The First Pavlov State Medical University St. Petersburg, 6–8 L. Tolstoy street, St Petersburg, Russia, 197022. E-mail: ionin.v.a@gmail.com (Valerii A. Ionin, MD, an Assistant at the Department of Internal Diseases № 1 at the First Pavlov State Medical University St. Petersburg).

Abstract

Objective. To evaluate serum galectin 3 level in patients with metabolic syndrome (MS) and atrial fibrillation (AF) and to reveal the significance of this marker of fibrosis in MS. **Design and methods.** We examined 100 patients with MS (50 with paroxysmal or persistent AF and 50 without arrhythmia) and 50 healthy persons. Serum galectin 3 was measured by ELISA method, all examined subjects underwent echocardiography. **Results.** Galectin 3 was higher in patients with MS and AF compared to patients with MS without arrhythmia and much higher than in healthy persons [0,72 (0,44; 1,36); 0,44 (0,42; 1,22 and 0,32 (0,28; 0,42) ng/ml, $p < 0,05$; $p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively]. Galectin 3 in patients with 5 components of MS was higher, than in patients with 4 and 3 components of MS [2,01 (0,52; 4,59); 0,54 (0,44; 1,37) and 0,42 (0,32; 0,42) ng/ml, $p < 0,05$; $p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively]. Correlations between galectin 3 and waist circumference, blood pressure, left and right atrium volume, triglyceride level were found ($r = 0,57$; $r = 0,51$; $r = 0,45$; $r = 0,40$; $r = 0,41$; $p < 0,001$). **Conclusion.** Galectin 3, a marker of fibrosis in patients with MS and atrial fibrillation was higher than in patients with MS without arrhythmia and significantly higher than in healthy persons.

Key words: galectin 3, marker of fibrosis, metabolic syndrome, atrial fibrillation.

Статья поступила в редакцию 04.10.14 и принята к печати 18.10.14.

Введение

Распространенность метаболического синдрома (МС) и абдоминального ожирения (АО) в последние десятилетия неуклонно возрастает. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2008 году 35 % людей в мире в возрасте 20 лет и старше имели избыточный вес, а 11 % страдали от ожирения. Гемодинамические и метаболические нарушения, свойственные АО, приводят к развитию ряда патологических изменений, объединяемых в настоящее время термином «метаболический синдром». В соответствии с критериями Международной Федерации специалистов по сахарному диабету, МС диагностируется при наличии трех и более факторов, среди которых АО, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия, гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (IDF, 2005) [1].

Основным признаком МС считается абдоминальное ожирение, так как именно это патологическое состояние, в основе которого лежит инсулинорезистентность, определяет развитие других компонентов МС. Не вызывает сомнений, что МС является фактором риска многих патологических состояний — сахарного диабета 2-го типа,

ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других. По данным когортного исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, среди служащих 30–55-летнего возраста наиболее часто встречающиеся компоненты МС — АО и АГ [2]. Имеются данные о том, что МС нередко приводит к развитию фибрилляции предсердий (ФП). Так, в популяционном проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что МС увеличивает риск развития фибрилляции предсердий на 67 %, а наличие пяти компонентов МС увеличивает вероятность развития ФП в 4,4 раза по сравнению с обследованными без признаков МС [3].

ФП относится к числу наиболее часто встречающихся устойчивых нарушений ритма сердца и выявляется у 1,5 % взрослого населения развитых стран [4]. По данным О.В. Листопада с соавторами (2013), за период с 1985 по 2010 год не только значительно увеличилось число больных ФП, госпитализированных в одну из терапевтических клиник Санкт-Петербурга, но и возросла частота АГ, ожирения и избыточного веса у больных, поступивших в стационар по причине ФП [5]. ФП — независимый

фактор риска смерти, так как нередко приводит к таким последствиям, как инсульт, тромбоэмболии, сердечная недостаточность и деменция [6, 7]. В связи с высокой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии.

Известно, что в основе развития ФП лежат различные патологические состояния: гемодинамические нарушения, структурные изменения предсердий, электрическая нестабильность миокарда. Развитие фиброза миокарда относится к ключевым факторам формирования и прогрессирования ФП.

В метаанализе клинических исследований, опубликованных в период с 1966 по 2007 год в базах PubMed и Cochrane, включавших 123 249 человек — жителей США и Европы, показано, что ожирение ассоциировано с повышением риска развития фибрилляции предсердий на 49 % [8]. Это в значительной степени объясняет большую распространенность ФП у людей сравнительно молодого возраста с АО и АГ, но без признаков ИБС.

Изучение маркеров фиброза миокарда, наблюдающегося при ФП и характеризующего структурную перестройку миокарда, представляет большой интерес, так как, возможно, позволит прогнозировать развитие ФП. Одним из маркеров фиброза является галектин 3 — белок семейства лектинов, являющийся мощным фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвующий в развитии фиброза в легких, почках, печени с развитием соответствующих патологических состояний. В экспериментальных исследованиях установлено, что при введении галектина 3 интраперикардially масса левого желудочка увеличивалась за счет синтеза коллагена I и III типов более чем в 3 раза в сравнении с плацебо [9].

В клинических исследованиях установлено, что высокий уровень галектина 3 в сыворотке крови ассоциирован с ХСН и является предиктором смертности [10]. В 2014 году опубликованы первые данные, свидетельствующие о том, что среди пациентов с ФП уровень галектина 3 выше, чем в общей популяции. В частности, при 10-летнем наблюдении за 3306 участниками Фремингемского исследования установлено, что у 250 человек (7,8 %) зарегистрированы эпизоды ФП, а более высокий уровень циркулирующего галектина 3 был ассоциирован с повышением риска развития фибрилляции предсердий: относительный риск (ОР) 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,36 ($p = 0,09$) [11].

Взаимосвязь между жировой тканью и продукцией галектина 3 изучена в ряде экспериментальных

и клинических исследований. Наибольший интерес представляет работа, проведенная совместно учеными Иллинойского университета в Чикаго и Университета Королевы Марии в Лондоне, в которой установлено, что уровень содержания галектина 3 в жировой ткани выше, чем в строме, в особенности у мышей с генетически обусловленным ожирением или ожирением, индуцированным диетой. Кроме того, эти авторы установили, что содержание галектина 3 в висцеральной жировой ткани выше, чем в подкожном жире [12].

Однако в литературе до настоящего времени нет работ, посвященных изучению роли галектина 3 у пациентов с ФП и МС. Поиск маркеров фиброза миокарда и предикторов развития и прогрессирования ФП у лиц с МС представляется актуальным, так как это позволит выделять группы риска развития ФП и осуществлять первичную и вторичную профилактику данной аритмии.

Исходя из этого, целью данного исследования было изучение уровня галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с МС, в том числе в сочетании с ФП для определения значимости этого маркера фиброза при МС.

Материалы и методы

Обследовано 150 человек в возрасте от 35 до 65 лет, большинство были моложе 60 лет. Среди них у 50 пациентов был МС без ФП, у 50 больных — МС с пароксизмальной или персистирующей формой ФП. Группу сравнения составили 50 практически здоровых людей без сердечно-сосудистой патологии и без МС (здоровые добровольцы — ЗД). Оценка компонентов МС была проведена согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005): окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см; систолическое артериальное давление (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст., или выявленная ранее АГ; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,3$ ммоль/л; повышение уровня глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Диагноз ФП ставился на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ).

Критерии исключения из исследования: клинически значимая или выявленная по результату пробы с физической нагрузкой ИБС, ХСН II–IV функциональных классов, патология клапанов, системные, онкологические, острые и хронические

воспалительные заболевания, хроническая болезнь почек, патология печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, транзиторные ишемические атаки, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе. Обследованные не курили и не злоупотребляли алкоголем.

В данной работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ). Трансторакальная ЭХОКГ выполнялась на аппарате Vivid 7 двумя специалистами, не знающими клинической истории пациентов.

Уровень галектина 3 был определен в сыворотке, полученной при заборе венозной крови утром натощак. Определение уровня галектина 3 проводилось методом иммуноферментного анализа по методике ELISA с помощью наборов Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience компании Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna, минимальная концентрация определения составила 0,12 нг/мл.

Уровень конечного предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определен в плазме крови с помощью набора электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA, Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, минимальная концентрация определения составила 5 пг/мл. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся по формуле СКД-EPI. У всех больных оценивался уровень тиреотропного гормона.

В результатах числовые переменные представлены, как среднее $\pm$ стандартное отклонение или медиана с указанием межквартильных интервалов. Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при ненормальном распределении — непараметрический U-тест Манна-Уитни. При оценке значимости коэффициента корреляции использован непараметрический критерий Спирмана в случае ненормального распределения показателей. Статистические анализы были проведены с помощью программного обеспечения SPSS 17.0.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ

	Здоровые N = 50 группа 1	МС без ФП N = 50 группа 2	МС с ФП N = 50 группа 3	Статистическая значимость
Возраст, годы	52,1 $\pm$ 8,6	53,7 $\pm$ 7,6	53,7 $\pm$ 7,2	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Пол, муж/жен	24/26	21/29	30/20	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Масса тела, кг	66,6 $\pm$ 11,1	91,4 $\pm$ 16,9	91,9 $\pm$ 19,0	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
Окружность талии, см	81,9 $\pm$ 8,1	108,3 $\pm$ 11,5	107,4 $\pm$ 13,5	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
Окружность бедер, см	92,7 $\pm$ 8,4	111,8 $\pm$ 11,5	109,7 $\pm$ 15,9	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	23,4 $\pm$ 2,8	32,7 $\pm$ 5,6	31,2 $\pm$ 5,6	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 $\pm$ 0,9	5,9 $\pm$ 1,1	5,8 $\pm$ 1,2	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,9 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,2	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
ТТГ, МкМЕ/мл	1,9 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,9	2,2 $\pm$ 1,1	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96,0 $\pm$ 8,0	96,8 $\pm$ 9,4	96,0 $\pm$ 6,8	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} > 0,05$; $p_{2,3} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,7 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 1,2	5,9 $\pm$ 1,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
NT-proBNP, пг/мл	41,0 [22,8; 53,0]	47,5 [20,8; 72,0]	112,0 [34,0; 170,0]	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ТТГ — тиреотропный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Показатель	Здоровые N = 50 группа 1	МС без ФП N = 50 группа 2	МС с ФП N = 50 группа 3	Статистическая значимость
Диаметр левого предсердия, мм	35,7 ± 2,7	43,5 ± 4,2	44,5 ± 4,0	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
Объем левого предсердия, мл	42,8 ± 9,4	69,3 ± 16,6	82,0 ± 19,4	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	24,2 ± 4,9	36,2 ± 9,7	42,3 ± 11,2	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$
Объем правого предсердия, мл	42,0 ± 8,9	58,6 ± 14,4	64,4 ± 14,7	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$
Индекс объема правого предсердия, мл/м ²	23,8 ± 4,3	30,1 ± 7,3	33,2 ± 7,8	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$
Площадь правого предсердия, см ²	13,5 ± 2,4	18,2 ± 4,0	21,4 ± 4,1	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$
Индекс массы миокарда, г/м ²	мужчины	83 ± 17	115 ± 30	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$
	женщины	68 ± 11	104 ± 20	
Фракция выброса, %	65 ± 7	65 ± 6	62 ± 6	$p_{1,2} > 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

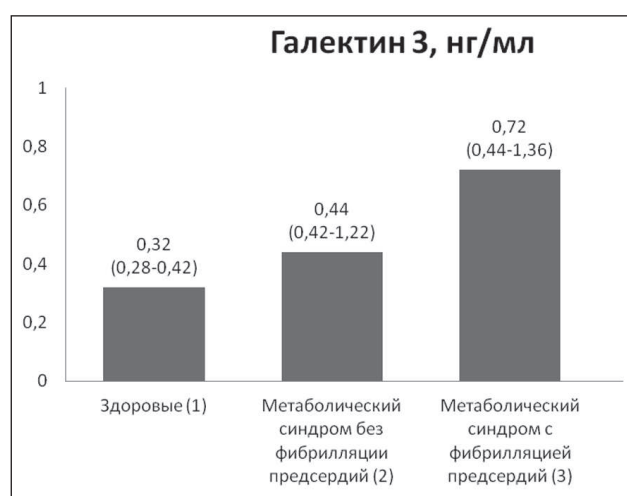
Результаты

Исследуемые группы не различались по возрасту и были сопоставимы в распределении по полу. При сравнении обследованных среди здоровых и пациентов с МС установлены различия по массе тела, окружности талии, окружности бедер, индексу массы тела, липидному профилю и уровню глюкозы плазмы крови. В группах лиц с МС в сочетании с ФП и без данного нарушения ритма значимых различий по вышеперечисленным показателям не установлено. Уровень NT-proBNP был выше у больных ФП в сравнении со здоровыми лицами и пациентами с МС без аритмии, однако, медиана этого показателя во всех обследованных группах была в пределах популяционной нормы. Более подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

По результатам ЭХОКГ показатели, характеризующие объемы предсердий, у пациентов с МС и ФП были больше, чем у пациентов с МС без ФП и значительно выше, чем у здоровых. Фракция выброса левого желудочка в группах не различалась (табл. 2).

Уровень галектина 3 у пациентов с МС и ФП был более чем в 2 раза выше, по сравнению со здоровыми лицами [0,72 (0,44; 1,36) и 0,32 (0,28; 0,42) нг/мл соответственно; $p < 0,001$], и выше, чем у пациентов с МС без данного нарушения ритма [0,72 (0,44; 1,36) и 0,44 (0,42; 1,22) нг/мл соответственно, $p < 0,05$]. У пациентов с МС без ФП галектин 3 был в 1,5 раза выше, чем у здоровых [0,44 (0,42; 1,22) и 0,32 (0,28; 0,42) нг/мл соответственно; $p < 0,001$] (рис. 1).

Рисунок 1. Уровень галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий



Примечание: $p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$.

Анализируя уровень галектина 3, мы установили достаточно широкий диапазон концентрации данного маркера фиброза внутри исследуемых групп, в особенности среди пациентов с МС. Предполагив, что это, возможно, связано с числом компонентов МС, мы провели дополнительный анализ и выявили, что содержание уровня галектина 3 статистически значимо варьирует в зависимости от числа компонентов МС, как в группе с ФП, так и без данного нарушения ритма. У пациентов с МС и ФП наиболее высокий уровень галектина 3 выявлен у больных с пятью компонентами МС

и более чем в 5 раз превышал уровень галектина 3 у пациентов с тремя компонентами МС [2,87 (1,14; 6,94), 0,53 (0,44; 0,82) нг/мл соответственно; $p < 0,001$). Данная закономерность сохраняется и у лиц с МС без ФП, что продемонстрировано в таблице 3.

При проведении корреляционного анализа изучены взаимосвязи уровня галектина 3 с основными компонентами МС и показателями размеров и объемов предсердий. Выявлена положительная корреляция между галектином 3 и окружностью талии ($r = 0,57$, $p < 0,001$), уровнем ТГ и гликемией натощак ($r = 0,41$; $r = 0,38$ соответственно; $p < 0,001$), отрицательная корреляция с уровнем ХС ЛПВП ($r = -0,4$; $p < 0,001$). Уровень галектина 3 коррели-

рует с показателями САД и ДАД ($r = 0,51$; $r = 0,39$ соответственно; $p < 0,001$).

При оценке взаимосвязи исследуемого маркера фиброза и размеров предсердий также установлена положительная корреляция между галектином 3, диаметром левого предсердия ($r = 0,51$; $p < 0,001$) и его объемом ($r = 0,45$; $p < 0,001$), площадью ($r = 0,45$; $p < 0,001$) и объемом правого предсердия ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Данные представлены в таблице 4.

Обсуждение

Патогенез развития ФП — процесс многофакторный. Факторы риска возникновения неклапанной фибрилляции предсердий многочисленны, к ним относятся: пожилой возраст, мужской пол, патология

Таблица 3

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА 3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ЧИСЛОМ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

	3 компонента МС группа 1	4 компонента МС группа 2	5 компонентов МС группа 3	Статистическая значимость
МС без ФП	0,42 [0,32; 0,42] N = 20	0,54 [0,44; 1,37] N = 20	2,01 [0,52; 4,59] N = 10	$p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$
МС с ФП	0,53 [0,44; 0,82] N = 20	0,63 [0,44; 1,39] N = 20	2,87 [1,14; 6,94] N = 10	$p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,001$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАЛЕКТИНА 3 С ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

	Коэффициент корреляции (r)	Статистическая значимость
Окружность талии	0,57	$p < 0,001$
Окружность бедер	0,49	$p < 0,001$
Индекс массы тела	0,51	$p < 0,001$
Общий холестерин	0,28	$p < 0,001$
Холестерин ЛПВП	-0,40	$p < 0,001$
Триглицериды	0,41	$p < 0,001$
Глюкоза	0,38	$p < 0,001$
Систолическое артериальное давление	0,51	$p < 0,001$
Диастолическое артериальное давление	0,39	$p < 0,001$
NT-proBNP	0,31	$p < 0,001$
Диаметр левого предсердия	0,51	$p < 0,001$
Объем левого предсердия	0,45	$p < 0,001$
Индекс объема левого предсердия	0,40	$p < 0,001$
Объем правого предсердия	0,40	$p < 0,001$
Индекс объема правого предсердия	0,30	$p < 0,001$
Площадь правого предсердия	0,45	$p < 0,001$
Индекс массы миокарда	0,35	$p < 0,001$

Примечание: МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

щитовидной железы, АГ, ожирение, СД 2-го типа, синдром обструктивного апноэ во время сна, ХСН, курение, злоупотребление алкоголем, хроническая обструктивная болезнь легких и другие. У обследованных в данной работе большая часть этих факторов риска были исключены. Большинство пациентов, включенных в исследование, были моложе 60 лет; никто из них не курил и не злоупотреблял алкоголем. Патология щитовидной железы и ХСН были исключены, так как отсутствовали клинические проявления этих патологических состояний, и лабораторные показатели (уровень тиреотропного гормона, NT-proBNP) были в пределах нормальных значений. Основное различие между лицами с МС в сочетании с ФП и без аритмии было наличие верифицированных (по данным ЭКГ) эпизодов ФП. У пациентов с МС, в отличие от группы сравнения, было выявлено 3 и более компонента метаболического синдрома, наиболее частыми среди них были: АГ, АО и дислипидемия.

МС, как показало исследование ARIC, — фактор риска развития ФП, наибольшее значение для развития ФП имеют такие компоненты МС, как АГ и АО [3]. Именно эти факторы сопровождаются структурными и гемодинамическими нарушениями, способствующими развитию и прогрессированию ФП. АГ вызывает гипертрофию и диастолическую дисфункцию левого желудочка, а также дилатацию левого предсердия.

Объем левого предсердия является наиболее значимым эхокардиографическим предиктором развития ФП. В ходе анализа полученных данных мы установили, что объем и диаметр предсердий у пациентов с МС выше, чем у здоровых обследованных. Основную роль в ремоделировании левого предсердия, безусловно, играет АГ и диастолическая дисфункция левого желудочка. В развитии дилатации правого предсердия, как, впрочем, и левого, имеет значение АО и увеличение объема циркулирующей плазмы, свойственное этому состоянию. Вместе с тем нередко ФП развивается и при сравнительно небольшом размере левого предсердия. Вероятно, ремоделирование, диагностируемое при помощи визуализирующих методик, является не единственным фактором, определяющим вероятность возникновения ФП.

Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП. Эхокардиография не позволяет диагностировать очаги фиброза в предсердиях.

Косвенно о выраженности фиброза можно судить по уровню галектина 3 — лектину, который является маркером фиброза сердца, легких и других

внутренних органов. Ранее было доказано, что уровень галектина 3 повышен при ХСН. В 2014 году появились первые исследования, в которых установлено, что содержание галектина 3 повышено у лиц с ФП [13]. В данной работе изучена роль галектина 3 в качестве возможного маркера фиброза миокарда в развитии ФП у пациентов с МС — группы высокого риска развития данной аритмии. Нами установлено, что уровень галектина 3 у пациентов с МС выше, чем у практически здоровых людей, а при сочетании МС и ФП выше, чем у больных с МС без аритмии. Следует отметить, что уровень галектина 3 зависит от числа компонентов МС — наиболее высокие показатели галектина 3 выявлены у пациентов с пятью компонентами МС. Установлены взаимосвязи между уровнем галектина 3 и компонентами МС, такими как АО, АГ, дислипидемия и нарушение углеводного обмена. Помимо этого, уровень галектина 3 коррелирует с объемом левого предсердия и его диаметром, а также с площадью и объемом правого предсердия. Можно предположить, что галектин 3 играет роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярно-клеточном уровне, что ранее было установлено в экспериментальных моделях на животных [12].

Полученные данные позволяют сделать предположение, что галектин 3 является не только маркером фиброза миокарда, но, возможно, служит предиктором возникновения ФП у пациентов с МС. Для подтверждения этой гипотезы требуется проспективное наблюдение за лицами с МС без ФП, но с высоким уровнем галектина 3 в сыворотке крови.

Выводы

1. Уровень маркера фиброза галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом выше, чем у здоровых людей.
2. У больных с пятью компонентами метаболического синдрома уровень галектина 3 в сыворотке крови выше, чем при меньшем числе компонентов метаболического синдрома.
3. У пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий уровень галектина 3 в сыворотке крови выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данного вида нарушения ритма.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Alberti G., Zimmet P., Shaw J. et al. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // IDF Communications. — 2006. — Vol. 1. — P. 10–11.

2. Беляева О.Д., Березина А.В., Баженова Е.А., Чубенко Е.А., Баранова Е.И., Беркович О.А. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением — жителей Санкт-Петербурга // Артериальная гипертензия. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 235–243. / Belyaeva O.D., Berezina A.V., Bazhenova E.A., Chubenko E.A., Baranova E.I., Berkovich O.A. Prevalence and forms of the metabolic syndrome in patients with abdominal obesity — in population of St Petersburg // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 235–243 [Russian].

3. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Ambrose M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* — 2010. — Vol. 159, № 5. — P. 159–164.

4. Savelieva I., Camm J. Update on atrial fibrillation: part I // Clin. Cardiol. — 2008. — Vol. 31, № 2. — P. 55–62.

5. Листопад О.В., Яцук Д.И., Баранова Е.И. Встречаемость и причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику в период с 1985 по 2010 год // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 2. — С. 109–116. / Listopad O.V., Yatsuk D.I., Baranova E.I. The incidence and possible causes of atrial fibrillation in hospitalized patients during 1985–2010 // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 109–116 [Russian].

6. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. — 1991. — Vol. 22, № 8. — P. 983–988.

7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31, № 19. — P. 2369–2429.

8. Wanhita N., Messerli F.H., Bangalore S. et al. Atrial fibrillation and obesity — results of a meta-analysis // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 155. № 2. — P. 310–315.

9. Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P. et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — Vol. 11, № 9. — P. 811–817.

10. Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 1–8.

11. Ho J.E., Yin X., Levy D. et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community // *Am. Heart J.* — 2014. — Vol. 167, № 5. — P. 729–734.

12. Rhodes D.H., Pini M., Castellanos K.J. et al. Adipose tissue-specific modulation of galectin expression in lean and obese mice: evidence for regulatory function // *Obesity* (Silver Spring). — 2013. — Vol. 21, № 2. — P. 310–319.

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН 1 ТАБЛЕТКА В ПЕНЕ

[illegible]

Мощное снижение АД* и нефропротекция у пациентов с АГ**, 1, 2



АПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг

КОАПРОВЕЛЬ®
ирбесартан 150 мг, 300 мг + 12,5 ГХТЗ

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

*Артериальное давление.

**Артериальная гипертензия.

RU.IRB.13.09.01

IRMA-2. Parving H. H. et al. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes N Engl J Med 2001; 345: 870–8. Многоцентровое двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Рандомизировано 590 пациентов с артериальной гипертензией и ранней стадией диабетической нефропатии. Терапия ирбесартаном 150 мг, 300 мг и группа плацебо. Первичная конечная точка — признаки явной нефропатии, что определялось как альбуминурия 200 мг/мин, и ее цифры, по крайней мере, на 30% выше значений на 2 последовательных визитах. Отмечена хорошая переносимость ирбесартана. IDNT. Rodby R. A. et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics. Nephrol. Dial. Transplant. 2000; 15: 487–497. Международное проспективное рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. 1650 пациентов рандомизированы в группы ирбесартан 150 мг, амлодипин 2,5 мг и плацебо. Через 8 недель доза могла быть увеличена соответственно 300 мг и 10 мг. Первичные конечные точки: удвоение креатинина сыворотки крови по сравнению с исходным, терминальная почечная недостаточность, смерть. Отмечена хорошая переносимость ирбесартана. **КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АПРОВЕЛЬ®.** Ирбесартан, ангиотензина II рецепторов антагонист. ЛП 001260-221111. Лекарственная форма. Двояковыпуклые овальные таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа 2772 (для 150 мг) или 2773 (для 300 мг) — на другой. Содержит ирбесартан 150 или 300 мг и вспомогательные вещества. Показания к применению. Эссенциальная гипертензия, нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа (в составе комбинированной терапии). Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Беременность, период лактации. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы. Применять с осторожностью: при стенозе аортального или митрального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, дегидратации, гипонатриемии, диарее, рвоте, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, лечении диуретиками, двустороннем стенозе почечных артерий, одностороннем стенозе артерии единственной функционирующей почки, ХСН III–IV стадии (NYHA), ИБС и/или атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга, гиперкалиемии, почечной недостаточности, гемодиализе, недавней трансплантации почки, тяжелой печеночной недостаточности. Способ применения и дозы. 150 мг 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи; таблетку проглатывают целиком, запивая водой. При недостаточном терапевтическом эффекте доза составляет 300 мг. У пациентов на гемодиализе или старше 75 лет: первоначальная доза — 75 мг. Нарушение функции почек и печени (легкой или средней тяжести): коррекция дозы не требуется. До начала приема Апровеля следует восстановить объем циркулирующей крови и/или устранить гипонатриемию. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению). Указаны часто и очень часто встречающиеся побочные действия. Головокружение, тошнота/рвота, утомляемость, увеличение креатининфосфокиназы плазмы крови. Пациенты с АГ и СД 2 типа и поражением почек: ортостатическое головокружение, ортостатическая гипотензия, боли в мышцах и костях, гиперкалиемия, клинически незначимое снижение концентрации гемоглобина. Передозировка. Выраженное снижение АД и тахикардия/брадикардия. Рекомендуется симптоматическая и поддерживающая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Диуретики и другие гипотензивные средства: усиление гипотензивного действия. Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: повышение уровня калия в сыворотке крови. Литий: обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови. НПВП: ослабление гипотензивного эффекта. Особые указания. Необходимо скорректировать все нарушения водно-электролитного баланса (может развиться артериальная гипотензия). Больные с двусторонним стенозом почечных артерий: возможно развитие артериальной гипотензии или почечной недостаточности. Почечная недостаточность и пересадка почек: необходим контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. Форма выпуска. Таблетки 150 мг и 300 мг в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги в картонной пачке. Срок годности. 3 года. Условия хранения. Список Б. При температуре не выше 30 °С в сухом месте. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия» в агентстве «Роспечать» на 2015 год на персональный адрес или подписаться коллективно (в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.

Ф.СП-1	Министерство связи РФ											
	АБОНЕМЕНТ на _____ журнал											
	36876 Индекс издания											
	Количество комплектов Количество комплектов											
	на 201__ год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда _____											
	(почтовый индекс) _____ (адрес) _____											
	Кому _____											
(фамилия, инициалы)												
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА												
ПВ	место	СП тер.	на _____ журнал									
36876 Индекс издания												
«Артериальная гипертензия»												
(наименование издания)												
стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество					
	переадресовки		руб.		коп.		комплектов					
на 201__ год по месяцам												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда _____												
(почтовый индекс) _____ (адрес) _____												
Кому _____												
(фамилия, инициалы)												

ГИПЕРТОНΙΑ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР – **Физиотенз®**



Улучшает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией²



Эффективен в случаях резкого повышения АД³



Эффективно контролирует АД в течение 24 часов¹

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин. Регистрационный номер: ПН015691/01

Фармакодинамика: Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью; беременностью. **Беременность и период лактации:** клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания:** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИМП от 14.03.2014

Abbott
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,
дом 16а, строение 1,
бизнес-центр «Метрополис».
Тел. +7 (495) 258 42 80
www.abbott-russia.ru

1. Koppers HE et al. J.Hypertens 1997;15:93-97

2. Инструкция по медицинскому применению препарата от 14.03.2014 г.

3. Руксин В.В. Скорая медицинская помощь, 2, 2009. С. 5-34