

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

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

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Волков В. С. (Тверь)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Слайт П. (Великобритания)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

O. M. Moiseeva (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

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

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

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

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

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

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

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

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

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

Содержание:

- 584 Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова Д. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симакова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. **Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ**
- 604 Агальцов М. В. **Полисомнография или кардиореспираторное мониторирование — что выбрать для оптимальной диагностики нарушений дыхания во сне?**
- 613 Астахов Ю. С., Тульцева С. Н., Титаренко А. И., Астахов С. Ю., Антонов В. А., Ионин В. А., Овнанян А. Ю., Новиков С. А. **Обструктивное апноэ во время сна в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения**
- 622 Васильева А. А., Бабенко А. Ю., Лебедев Д. А., Колчанова Я. А., Главатских Е. Р., Бояринова М. А., Алиева А. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Конради А. О. **Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа**
- 630 Добрева Е. А., Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Реброва О. Ю., Никанкина Л. В., Малышева Н. М., Мокрышева Н. Г. **Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах**
- 639 Бабенко А. Ю., Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И., Деревитский И. В., Кокина М. А., Шлякто Е. В. **Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани**

Content:

- 584 Avdeev S. N., Vavilova T. V., Goncharova N. S., Karelkina E. V., Karpova D. V., Nifontov E. M., Novikov V. K., Simakova M. A., Yakovlev A. N., Moiseeva O. M. **2019 European guidelines on the diagnostics and management of acute pulmonary thromboembolism: the comments from the experts of the Russian Cardiology Society and the Russian Respiratory Society**
- 604 Agaltsov M. V. **Polysomnography or cardiorespiratory monitoring: what is the best method to diagnose sleep-disordered breathing?**
- 613 Astakhov Y. S., Tultseva S. N., Titarenko A. I., Astakhov S. Y., Antonov V. A., Ionin V. A., Ovnanyan A. Y., Novikov S. A. **Obstructive sleep apnea in the pathogenesis of ocular vascular diseases**
- 622 Vasileva A. A., Babenko A. Yu., Lebedev D. A., Kolchanova Ya. A., Glavatskikh E. R., Boyarinova M. A., Alieva A. S., Karelkina E. V., Moiseeva O. M., Konradi A. O. **Effects of empagliflozin and vildagliptin on structural and functional parameters in patients with type 2 diabetes**
- 630 Dobрева E. A., Bibik E. E., Eremkina A. K., Rebrova O. Yu., Nikankina L. V., Malysheva N. M., Mokrysheva N. G. **Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods**
- 639 Babenko A. Y., Matveev G. A., Alekseenko T. I., Derevitskii I. V., Kokina M. A., Shlyakhto E. V. **Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism**

Содержание:

- 653 Рябиков А. Н., Гусева В. П., Воронина Е. В., Палехина Ю. Ю., Шахматов С. Г., Веревкин Е. Г., Холмс М. В., Бобак М., Малютина С. К. **Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления**
- 665 Мангилева Т. А. **Влияние частоты сердечных сокращений, приверженности к антигипертензивной фармакотерапии и физическим нагрузкам на течение артериальной гипертензии 1-й степени**
- 674 Басанцова Н. Ю., Шишкин А. Н., Тибеккина Л. М., Эрман М. В., Воловникова В. А., Семенова О. И., Тяпкина В. С. **Ренальная дисфункция как осложнение острого повреждения головного мозга**
- 682 Погодина А. В., Валявская О. В., Колесникова Л. Р., Рычкова Л. В., Колесников С. И. **Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности**
- 693 Гринева Е. Н., Мазуров В. И., Халимов Ю. Ш., Бакулин И. Г., Панов А. В., Тыренко В. В., Новикова И. А., Бабенко А. Ю., Каронова Т. Л., Банщиков Г. Т., Лебоева М. М., Лоле О. Ю., Рябова Н. Ю., Тоинов А. А., Семко А. А., Шеинская И. М. **Проект резолюции Экспертного совета главных специалистов СЗФО по выявлению предиабета и профилактике сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, опорно-двигательного аппарата**

Content:

- 653 Ryabikov A. N., Guseva V. P., Voronina E. V., Palekhina Yu. Yu., Shakhmatov S. G., Verevkin Eu. G., Holmes M. V., Bobak M., Malyutina S. K. **An association between echocardiographic left ventricle longitudinal strain and hypertension in general population depending on blood pressure control**
- 665 Mangileva T. A. **The effects of heart rate, adherence to antihypertensive pharmacotherapy and physical exercise on clinical course of first grade hypertension**
- 674 Basantsova N. Yu., Shishkin A. N., Tibekina L. M., Erman M. V., Volovnikova V. A., Semenova O. I., Tyapkina V. S. **Renal dysfunction as a complication of acute brain damage**
- 682 Pogodina A. V., Valyavskaya O. V., Kolesnikova L. R., Rychkova L. V., Kolesnikov S. I. **Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity**
- 693 Grineva E. N., Mazurov V. I., Khalimov Yu. Sh., Bakulin I. G., Panov A. V., Tyrenko V. V., Novikova I. A., Babenko A. Yu., Karonova T. L., Banshikov G. T., Leboeva M. M., Lole O. Yu., Ryabova N. Yu., Toinov A. A., Semko A. A., Sheinskaya I. M. **Draft resolution of the Expert Council of the chief specialists of the North-West Federal District on the identification of prediabetes and the prevention of type 2 diabetes mellitus and related diseases of cardiovascular system, liver, musculoskeletal system**



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия», который завершает серию выпусков 2019 года. Для более тесной интеграции и унификации подходов ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с европейскими стандартами вашему вниманию представляются комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ по новым Европейским рекомендациям 2019 года, посвященным диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии, а также резолюция специалистов Российского кардиологического общества и Ассоциации эндокринологов России по ведению больных сахарным диабетом и предиабетом.

Мы надеемся, что представленный материал заинтересует врачей различных специальностей и будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи.

С уважением,

член редколлегии журнала,
заведующая научно-исследовательским
отделом некоронарогенных заболеваний сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, д. м. н.
О. М. Моисеева

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.131

Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ

С. Н. Авдеев^{1,2}, Т. В. Вавилова³, Н. С. Гончарова³,
Е. В. Карелкина³, Д. В. Карпова³, Е. М. Нифонтов⁴,
В. К. Новиков³, М. А. Симакова³, А. Н. Яковлев³,
О. М. Моисеева³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Моисеева Ольга Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
01.12.19 и принята к печати 18.12.19.*

Резюме

Новые рекомендации, представленные на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества в 2019 году, расширили или по ряду позиций изменили наши представления о ведении больных с предполагаемой и верифицированной острой тромбоэмболией легочной артерии. В рекомендациях широко освещаются вопросы стратификации риска, стратегия лечения в острой фазе заболевания с учетом прогностических критериев и гемодинамической стабильности пациента, длительность и режим антикоагулянтной терапии для предупреждения рецидива заболевания, ведение пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на фоне онкологических заболеваний и во время беременности, а также подходы к ранней диагностике и ведению больных с посттромбоэмболическим синдромом. В настоящем обзоре эксперты Российского кардиологического и респираторного обществ обсудят основные изменения в рекомендациях по острой тромбоэмболии легочной артерии и остановятся на спорных вопросах.

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия легочной гипертензии, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром

Для цитирования: Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова Д. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симакова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):584–603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

2019 European guidelines on the diagnostics and management of acute pulmonary thromboembolism: the comments from the experts of the Russian Cardiology Society and the Russian Respiratory Society

S. N. Avdeev^{1,2}, T. V. Vavilova³, N. S. Goncharova³,
E. V. Karelkina³, D. V. Karpova³, E. M. Nifontov⁴,
V. K. Novikov³, M. A. Simakova³, A. N. Yakovlev³,
O. M. Moiseeva³

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

² Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

⁴ Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Olga M. Moiseeva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru

Received 1 December 2019;
accepted 18 December 2019.

Abstract

Novel guidelines presented at the annual congress of the European Society of Cardiology 2019 changed our knowledge on management of the acute pulmonary thromboembolism. They cover the issues of the risk stratification, management strategy in acute phase considering prognostic criteria nad patient's hemodynamic stability, duration and scheme of the anticoagulation therapy in order to prevent thromboembolism recurrences, management of patients with malignant tumors and in pregnant women, as well as the diagnostic and treatment approaches in postthrombotic syndrome. In the review, the experts of the Russian Cardiology Society and Russian Respiratory Society discuss the main questions and changes in the Guidelines on the acute pulmonary thromboembolism.

Key words: guidelines of the European Society of Cardiology, acute pulmonary thromboembolism, risk stratification, diagnostics, treatment, prevention of the recurrent thromboembolism, postthrombotic syndrome

For citation: Avdeev SN, Vavilova TV, Goncharova NS, Karelkina EV, Karpova DV, Nifontov EM, Novikov VK, Simakova MA, Yakovlev AN, Moiseeva OM. 2019 European guidelines on the diagnostics and management of acute pulmonary thromboembolism: the comments from the experts of the Russian Cardiology Society and the Russian Respiratory Society. Arterial'naua Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):584–603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

Ключевые изменения в рекомендациях по острой тромбоэмболии легочной артерии

О. М. Моисеева

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

На конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) 2019 года представлены новые рекомендации по диагностике и лечению острой легочной эмболии, которые стали логическим продолжением рекомендаций 2014 года. Вместе с тем изменения коснулись ключевых моментов, которые долгое время оставались спорными [1]:

- диагностической ценности фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров;
- безопасности основных лучевых методов диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с учетом их информативности;
- принципов оценки степени тяжести острой ТЭЛА и ее прогноза, критериев гемодинамической нестабильности пациента и роли ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска;
- алгоритмов ведения пациентов в острой фазе заболевания, принципах выбора оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ;
- перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы антивитаминам К (АВК) препаратам;
- необходимости повторного обследования через 3–6 месяцев для выявления факторов риска, повышающих вероятность рецидива ТЭЛА, и обоснования продления антикоагулянтной терапии;

- возможности назначения редуцированных доз прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для продленной антикоагулянтной терапии после первых 6 месяцев лечения;

- особенностей ведения пациентов с острой ТЭЛА на фоне беременности и у пациентов с онкологическими заболеваниями;

- определения посттромбоэмболического синдрома, критериев хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной болезни, а также алгоритмов лечения данной патологии.

Благодаря анализу полученных с 2014 года данных и накопленному опыту в ESC/ERS рекомендациях 2019 года сформулированы более четкие с практической точки зрения алгоритмы принятия решений ведения пациентов с острой легочной эмболией в зависимости от тяжести состояния, прогноза заболевания и риска развития рецидива. В настоящем обзоре эксперты Российского кардиологического общества и Российского респираторного общества представят свои комментарии к основным изменениям Европейских рекомендаций с позиции доказательной медицины и клинической практики.

Список литературы

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Обновленная информация о лабораторной и лучевой диагностике острой тромбоэмболии легочной артерии

Д. В. Карпова, Т. В. Вавилова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Повышение уровня D-димера в плазме крови больных с острыми тромботическими событиями связано с активацией процессов фибринообразования и фибринолиза. Определение D-димера (высокочувствительным количественным методом) имеет доказанное значение для исключения венозных тромбоэмболических событий при слабой или умеренной клинической вероятности и использует-

ся в соответствии с рекомендованным алгоритмом [1, 2]. Точка отсечения (cut-off) определена как 500 мкг/л FEU (фибриногеновых единиц). Одновременно с внедрением данных рекомендаций в клиническую практику стали накапливаться сведения о повышении уровня D-димера у лиц > 50 лет даже вне тромбоэмболического события или подозрения на последнее. Эти факты логично объясняются

увеличением распространенности соматической патологии, в том числе хронических воспалительных процессов, с возрастом. Воспаление сопровождается внесосудистым формированием и отложением фибрина, который и является источником D-димеров, циркулирующих в кровотоке. На основании многочисленных исследований и клинко-лабораторных сопоставлений стало понятно, что фиксированная точка отсечения теряет свою диагностическую ценность в старшей возрастной группе, при воспалении, у госпитализированных больных, беременных и при обострении соматической патологии за счет снижения специфичности результатов измерения до 10% в возрасте старше 80 лет [3]. В Рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2019 года впервые появилось указание на возможность коррекции количественных значений точки отсечения D-димера в соответствии с возрастом и клинической вероятностью (класс рекомендаций IIa, уровень B) [4]. Эти рекомендации основаны на данных международного проспективного наблюдательного исследования, в ходе которого у 3346 больных была успешно использована валидированная ранее формула расчета точки отсечения для острой ТЭЛА: $\text{возраст} \times 10 \text{ мкг/л}$ для пациентов старше 50 лет. Лицам с уровнем D-димера ниже «возрастной» точки отсечения не выполнялась компьютерная томография (КТ) и не назначалась антикоагулянтная терапия. Срок наблюдения составил 3 месяца. Количество пациентов, у которых ТЭЛА была исключена, увеличилось с 6,4 до 30% без накопления ложноотрицательных результатов [5]. Использование D-димера в диагностике ТЭЛА ассоциировано и с ее клинической вероятностью. Основная доказательная база получена в рамках проспективного наблюдения за 2946 пациентами с использованием шкалы YEARS: 3 критерия шкалы Well's (отчетливые признаки тромбоза глубоких вен, кровохарканье, диагноз ТЭЛА наиболее вероятен) и уровень D-димера [6]. ТЭЛА исключалась при отсутствии клинических признаков и при уровне D-димера $< 1000 \text{ нг/мл}$ или при наличии 1 и более признаков, а также при уровне D-димера $< 500 \text{ нг/мл}$. При наблюдении в течение 3 месяцев только у 0,61% больных был поставлен диагноз ТЭЛА. КТ удалось избежать у 48% против 34% при использовании шкалы Well's и фиксированной точки отсечения в 500 нг/мл [7].

Таким образом, Рекомендации 2019 года подтвердили необходимость обязательного (класс рекомендаций I, уровень A) использования D-димера в диагностических целях для амбулаторных пациентов или у больных, доставленных в приемное отделение, при условии низкой или умеренной

клинической вероятности ТЭЛА. Предпочтение отдается высокочувствительному методу измерения, а фиксированная точка отсечения концентрации D-димера в стандартном алгоритме должна быть заменена на уровень, адаптированный к возрасту у лиц старше 50 лет (IIa B) и соотношенный с клинической вероятностью (IIa B). Необходимо отметить, что в рекомендациях не обозначены единицы измерения (фибриногеновые FEU или D-димерные DDU), что оставляет некоторую недосказанность и сложность в практическом использовании теста при наличии тест-систем, работающих с DDU единицами измерения в нг/мл.

Крайне актуальным в эру высокой доступности и широкой распространенности КТ-исследований остается вопрос о радиационной безопасности, поднятый в рамках новых рекомендаций по диагностике и лечению острой ТЭЛА. В качестве примера приводится ряд североамериканских исследований, где верификация диагноза среди пациентов, проходящих диагностическое обследование по поводу ТЭЛА, составила всего 5% по сравнению с 50% в начале 1980-х годов, что обусловлено избыточным назначением необоснованных диагностических процедур. Надо полагать, что и в нашей стране данные могут быть аналогичными. Поэтому в новых рекомендациях выбор диагностического метода основан на двух ключевых моментах: безопасности, с одной стороны, и высокой чувствительности и специфичности, с другой стороны.

Безусловно, КТ-ангиопульмонография (КТ-АПП) по-прежнему остается одним из основных методов диагностики, особенно когда речь идет о гемодинамически нестабильных пациентах. Остальные категории пациентов требуют применения других алгоритмов обследования. С точки зрения оценки безопасности лучевых методов диагностики отмечено, что эффективная доза при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в среднем составляет 2 мЗв, при КТ-АПП — 3–10 мЗв, при инвазивной АПП — 10–30 мЗв [4]. Кроме того, обращается особое внимание на значительное повышение эффективной дозы на молочные железы при КТ-АПП у молодых женщин, в особенности беременных и кормящих, что служит веским основанием использовать перфузионную сцинтиграфию легких у данной категории пациентов. В целом новые рекомендации предлагают более активно использовать вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких у пациентов без гемодинамических нарушений, выделяя ее в отдельную диагностическую стратегию. Помимо молодых, беременных и кормящих подобный выбор

особенно актуален для пациентов низкого риска, а также для пациентов с аллергией на рентгеноконтрастные препараты или имеющих тяжелую почечную недостаточность. К сожалению, в большинстве наших медицинских учреждений вентиляционная сцинтиграфия легких недоступна. Поэтому, согласно новым рекомендациям, допустимо проведение только перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с отсутствием изменений на рентгеновском снимке. Также в качестве альтернативы может быть рассмотрена однофотонная эмиссионная КТ в сочетании с низкодозной бесконтрастной КТ легких (ОФЭКТ/КТ).

Помимо важной диагностической информации, данные, полученные при КТ-АПГ, могут применяться и с прогностической целью, при использовании оценки соотношения конечно-диастолического диаметра ПЖ и левого желудочка (ЛЖ). Поэтому в описании протокола КТ-АПГ врач-рентгенолог обязательно должен указывать величину данного показателя.

Что касается магнитно-резонансной томографии (МРТ) легочной артерии, то она по-прежнему не рекомендуется для исключения острой ТЭЛА в силу низкой чувствительности метода и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также в связи с высоким процентом непоказательных в отношении диагностики МРТ-сканов. Также не рекомендуется в дополнение к КТ-АПГ проводить КТ-венографию.

Отдельно следует отметить, что рутинное проведение контрольных КТ-исследований пациентам с подтвержденным диагнозом ТЭЛА не рекомендуется. В качестве стратегии обследования пациентов предлагается проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких только через 3–6 месяцев адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов, предъявляющих жалобы и имеющих соответствующие отклонения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). В случае выявления вентиляционно-перфузионного несоответствия пациент должен быть направлен в экспертный центр легочных гипертензий для дальнейшего диагностического поиска. Но, как уже было сказано ранее, в силу того, что вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является методом ограниченной доступности в нашей стране, она может быть заменена проведением перфузионной сцинтиграфии в сочетании с рентгенологическим исследованием легких. Также мы считаем допустимым в данном случае проведение контрольной КТ-АПГ, минуя сцинтиграфию, с учетом того, что этот метод имеет высокий класс рекомендаций у пациентов с подозрением на хроническую тромбоэмболическую

легочную гипертензию (ХТЭЛГ). В последние годы в многочисленных исследованиях показаны высокая чувствительность и специфичность двухэнергетической КТ (Dual Energy CT) у пациентов с острой и хронической легочной эмболией, а также хорошая сопоставимость получаемых данных с данными перфузионной сцинтиграфии. Таким образом, при наличии технической возможности мы считаем важным проведение КТ-АПГ именно в таком формате с обязательной оценкой карт распределения йода в паренхиме легких, что позволяет одновременно оценить состояние паренхимы легких, артериально-го русла и выявить «перфузионные» дефекты.

Список литературы

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ 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;141(2 Suppl): e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301
2. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под ред. Л. А. Бокерия, И. И. Затевакина, А. И. Кириенко. *Флебология*. 2015;4(2):2–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Ed. by L Bokeria, I Zatevakhin, A Kiriyenko. *Phlebology*. 2015;4(2):2–52. In Russian].
3. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000;109(5):357–361.
4. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geering GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019; ehz405. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
5. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *J Am Med Assoc*. 2014;311(11):1117–1124.
6. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390(10091):289–297.
7. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226–3256.
8. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and multi-energy CT: principles, technical approaches, and clinical applications. *Radiology*. 2015;276(3):637–653.

Стратификация риска при острой тромбоэмболии легочной артерии — ключевой момент в выборе стратегии лечения

М. А. Симакова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В Рекомендациях 2019 года, как и в версии 2014 года, стратегия лечения определяется в зависимости от риска развития неблагоприятного исхода в первые 30 дней после эпизода острой ТЭЛА. По мере расширения лечебных возможностей, в том числе внедрения эндоваскулярных методов лечения, становится крайне важной максимальной объективизация принадлежности больного к той или иной группе риска с целью выбора наиболее эффективного подхода в лечении. В этой связи новые рекомендации формулируют несколько новых тезисов.

Во-первых, в новых рекомендациях четко сформулированы критерии гемодинамической нестабильности больного с выделением трех основных клинических вариантов: остановки кровообращения, обструктивного шока и персистирующей гипотензии. Наличие любого из этих состояний позволяет отнести пациента в группу высокого риска и автоматически обсуждать тактику первичной реперфузии. При отсутствии нестабильности гемодинамики в дебюте заболевания рекомендуется дальнейшая стратификация риска острой ТЭЛА, поскольку это имеет значение для принятия решения о возможности ранней выписки больного из стационара. Для разделения пациентов между категориями промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска экспертами по-прежнему рекомендована комбинированная оценка признаков дисфункции ПЖ с учетом данных ЭхоКГ, КТ-АПП, уровня биомаркеров повреждения миокарда (тропонин I) и сердечной недостаточности (натрийуретический пропептид), а также с учетом сопутствующей патологии и наличия отягощающих состояний (шкала PESI).

Вторым, не менее важным аспектом новых рекомендаций является более пристальное внимание к дисфункции ПЖ, наличие которой у пациентов из группы промежуточного риска указывает на необходимость тщательного мониторинга гемодинамики для своевременной диагностики декомпенсации с целью применения спасительной реперфузионной терапии. Пациенты с отсутствием признаков дисфункции ПЖ и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров по-прежнему принадлежат к категории промежуточно-низкого риска. Принципиально новым положением является рекомендация оценки дисфункции ПЖ у пациентов с исходно «низким риском», вычисленным на основании

шкалы оценки клинического состояния — шкала PESI (таблица 5.7 новых рекомендаций). Эта рекомендация сформулирована на основании результатов метаанализа, включавшего в себя 21 когортное исследование с оценкой 3295 пациентов с острой ТЭЛА «низкого риска» по данным индекса PESI-I-II или sPESI-0. В этой группе у 34% больных имелись признаки дисфункции ПЖ, по данным ЭхоКГ или КТ-АПП, что увеличивало риск смерти по любой причине в 4,19 раза (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,39–12,58). Повышение уровня тропонина I также было ассоциировано с сопоставимым увеличением риска смерти [1]. Таким образом, продемонстрировано явное несоответствие в оценке прогноза гемодинамически стабильных больных при использовании клинических прогностических шкал и при использовании признаков дисфункции ПЖ. Поэтому до выяснения клинических последствий подобных расхождений в оценке прогноза пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышением маркеров поражения миокарда экспертами рекомендовано, несмотря на низкий индекс PESI или sPESI, равный 0, относить больных к категории промежуточно-низкого риска.

Важным моментом в Рекомендациях 2019 года, на наш взгляд, является более точное определение понятия дисфункции ПЖ, к критериям которого эксперты относят такие простые для выполнения ЭхоКГ показатели, как соотношение диаметров конечно-диастолических размеров ПЖ и ЛЖ ≥ 1 и TAPSE (систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана) < 16 мм. Актуализирована роль КТ-АПП как метода, позволяющего выявить дисфункцию ПЖ. Такой показатель, как увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ ≥ 1 , по данным метаанализа 49 клинических исследований с включением более чем 13000 пациентов с ТЭЛА, продемонстрировал связь с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95% ДИ 1,8–3,5) и с пятикратным повышением риска смерти вследствие ТЭЛА (ОШ 5,0, 95% ДИ 2,7–9,2) [2].

На наш взгляд, оправданным было бы добавление в критерии стратификации риска такого простого лабораторного показателя, как уровень лактата в периферической крови, который увеличивается до появления клинических признаков нестабильности гемодинамики и является признаком тяжести

кислородной недостаточности в периферических тканях. В крупном многоцентровом проспективном исследовании у пациентов с острой ТЭЛА показано, что уровень лактата более 2 ммоль/л ассоциирован с развитием внутрибольничных осложнений и может использоваться как дополнительный критерий отнесения пациента к группе промежуточно-высокого риска, требующей более тщательного мониторинга состояния и, возможно, более агрессивной лечебной тактики [3]. Данный подход обсуждается в недавно опубликованной работе американских экспертов, объединенных в рабочую группу PERT-consortium (The Pulmonary Embolism Response Team Consortium), созданную для оптимизации подходов на диагностике и лечении пациентов с острой ТЭЛА [4].

Лечение тромбоза ветвей легочной артерии в остром периоде

А. Н. Яковлев, В. К. Новиков

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Гемодинамические и респираторные нарушения у пациентов с ТЭЛА являются основной причиной развития неблагоприятных исходов. Поэтому неотложная медицинская помощь прежде всего должна быть направлена на их коррекцию. Вместе с тем посвященный этим вопросам раздел клинических рекомендаций, опубликованных в 2014 году, весьма лаконичен и касается лишь отдельных аспектов оказания помощи, на основании доказательств, полученных в единичных небольших по объему выборки исследованиях, которых недостаточно, чтобы сформулировать рекомендации с определенным классом и уровнем доказательности. В новой версии рекомендаций данный раздел существенно переработан.

В тексте рекомендаций впервые появляется формальный критерий, необходимый для решения вопроса о назначении ингаляции увлажненного кислорода, — уровень сатурации менее 90%. В отношении респираторной поддержки рассматривается широкий спектр методов — от высокопоточной ингаляции кислорода и неинвазивной вентиляции легких до управляемой искусственной вентиляции легких (ИВЛ), но предпочтение, по мнению экспертов, следует отдавать неинвазивным методам. Рекомендации по расчету дыхательного объема (6 мл/кг) и допустимому уровню пикового давления в дыхательных путях (30 мм рт. ст.) при проведении ИВЛ остаются прежними.

В 2019 году в клинических рекомендациях впервые появился раздел, посвященный лечению

Список литературы

1. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902–910.
2. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2015;128(7):747–759.
3. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax.* 2015;70(4):333–338.
4. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Diagnosis treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037.

правожелудочковой недостаточности у больных с легочной эмболией. При этом основные стратегии представлены в виде таблицы: прежней остается рекомендация использовать умеренную нагрузку объемом (инфузия не более 500 мл кристаллоидов за 15–30 минут). Несмотря на то, что в повседневной клинической практике необходимость использования катехоламинов у пациентов с нестабильной гемодинамикой обычно не вызывает сомнений, впервые рекомендация по использованию вазопрессорной (норадреналин 0,1–1,0 мкг/кг/мин) и инотропной (добутамин 2–20 мкг/кг/мин) с классом Па, уровнем доказательности «С» появилась в клинических рекомендациях по лечению легочной эмболии только сейчас. Любопытно, что результаты исследований, на которые ссылаются европейские эксперты, опубликованы около 30 лет назад [1, 2].

Также впервые рекомендуется рассматривать возможность применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (ПбС) в комбинации с проведением хирургической эмболэктомии или катетерными методами лечения, в случаях рефрактерного шока или остановки кровообращения, и эта позиция основана на результатах нескольких недавно опубликованных исследований. При этом на сегодняшний день данные об эффективности изолированного использования ЭКМО противоречивы. В случае развития остановки кровообращения рекомендуется проведение расширенного комплекса реанимационных мероприятий в соответствии с действующими рекомендациями.

Проведение тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА и обструктивным шоком относится к рекомендациям I класса, разрешено использовать рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, стрептокиназу и урокиназу. Наилучшие результаты достигаются в первые 48 часов с момента появления симптомов, однако системный тромболитизис при наличии показаний может применяться вплоть до 14-х суток заболевания.

Класс рекомендаций по использованию хирургической эмболэктомии и катетерных методов (аспирационной, механической, реолитической тромбэктомии и комбинированных техник) повышен с уровня IIIb до IIIa. Однако доказательства эффективности данных методов получены преимущественно из регистровых исследований, и отдаленные результаты изучены недостаточно.

Наконец, новой позицией в рекомендациях является использование мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов высокого риска и, в отдельных случаях, промежуточного риска, исходя из доступных ресурсов и уровня экспертизы в каждом конкретном стационаре (класс рекомендации IIIa). Данная рекомендация базируется на современном системном видении организации экстренной помощи и может быть реализована с привлечением специалистов на удаленной основе, то есть с использованием телемедицинских технологий [4].

Таким образом, новые рекомендации по лечению легочной эмболии содержат детализированное описание подходов к лечению обструктивного шока (гемодинамической поддержки, восстановления перфузии) и поддерживают командный подход к лечению наиболее тяжелых пациентов.

При оказании экстренной помощи пациентам групп наиболее высокого риска время жестко лимитировано. Поэтому ответственность при принятии клинических решений чрезвычайно высока. Это определяет необходимость формирования простых алгоритмов диагностики и лечения, позволяющих использовать подходы с доказанной эффективностью у максимального числа пациентов с минимальными временными задержками. В Рекомендациях 2014 года алгоритм оказания помощи больным высокого риска (с шоком или артериальной гипотензией) ориентирован на отбор больных для реперфузионного лечения по результатам КТ с единственной альтернативой в виде ЭхоКГ оценки признаков острой перегрузки правых камер в случае, если КТ недоступна. Аналогичный алгоритм приводится и в новой редакции рекомендаций. Однако в приложении к основному тексту представлен более детализированный алгоритм, в котором при подозрении на ТЭЛА высокого риска рекомендует-

ся регистрация электрокардиограммы, выполнение ЭхоКГ и немедленное начало инфузии нефракционированного гепарина, ингаляции кислорода, внутривенное введение жидкости в объеме 200–500 мл и, при необходимости, инфузии вазопрессоров и/или инотропов и респираторной поддержки в качестве первого этапа оказания помощи. Если стабилизации состояния пациента добиться не удастся, следует рассматривать возможность подключения ЭКМО. Затем предполагаются верификация диагноза с помощью КТ и проведение реперфузионной терапии: системного тромболитизиса либо хирургического лечения (эмболэктомии или катетерных методов лечения).

Таким образом, в модифицированной версии алгоритма детально описан практический подход к лечению наиболее тяжелых пациентов с ТЭЛА, направленный на первоначальную стабилизацию состояния пациента, точную диагностику и выбор наиболее подходящего метода реперфузионного лечения. Обратной стороной является отсутствие компромиссов в отношении требований к возможностям стационаров, оказывающих экстренную помощь пациентам с ТЭЛА высокого риска — в соответствии с алгоритмом необходимо наличие доступных в режиме 24/7 хорошо оснащенного реанимационного отделения, службы ультразвуковой диагностики, КТ, ангиографической лаборатории, возможности проведения ЭКМО, кардиохирургического отделения с возможностью выполнения экстренных вмешательств. По-видимому, это означает очередной шаг в сторону от нозологического подхода к организации экстренной помощи на региональном уровне — все тяжелые и нестабильные пациенты должны направляться в учреждения, располагающие всеми ключевыми современными технологиями диагностики и лечения, доступными в круглосуточном режиме.

Главной иллюстрацией Рекомендаций 2019 года, отражающей их структуру и основные позиции, является схематическое представление стратегии оказания помощи пациенту с острой ТЭЛА в зависимости от результатов стратификации риска. В сравнении с Рекомендациями 2014 года данная схема имеет два существенных отличия. Во-первых, из стратегии исключена диагностическая часть — речь идет о подходах к лечению у пациентов с уже установленным диагнозом острой легочной эмболии. Во-вторых, первоначальную стратификацию между группами промежуточного и низкого риска предлагается проводить не на основании оценки только по шкалам PESI или sPESI, как ранее, а на основании комбинации признаков, включающих, помимо названных шкал, также наличие или

отсутствие дисфункции ПЖ и оценку по шкале Hestia, учитывающей общий риск и коморбидность (в частности, геморрагический риск, болевой синдром, нарушения функции почек и печени, иные показания к госпитализации продолжительностью более суток) [5].

Пациенты, не имеющие клинических признаков тяжести заболевания (оценка по шкалам), других оснований для госпитализации и ограничений в доступности медицинской помощи на амбулаторном этапе, могут быть выписаны на амбулаторное лечение. В случае наличия факторов, ограничивающих доступность амбулаторной помощи (включая необходимую социальную поддержку), рекомендуется госпитализация.

При наличии критериев тяжести заболевания и/или дисфункции ПЖ дальнейшая стратификация риска между группами промежуточно-высокого и промежуточно-низкого рисков осуществляется на основании оценки уровня тропонина. Все пациенты из вышеперечисленных групп риска должны быть госпитализированы, а больные с повышением уровня тропонина — находиться под мониторным наблюдением. Пациенты с нестабильной гемодинамикой на ранних этапах оценки должны быть выделены в отдельную когорту, нуждающуюся в гемодинамической поддержке и реперфузионной терапии в кратчайшие сроки.

Принципы наблюдения и лечения больного в отдаленные сроки после тромбоза легочной артерии

Е. М. Нифонтов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Новые рекомендации ESC/ERS предписывают назначение антикоагулянтов всем больным ВТЭО на срок 3 месяца и более. В отличие от формулировки «не менее 3 месяцев» это настраивает на обязательный поиск аргументов в пользу продленной терапии.

Продление антикоагулянтной терапии по истечении 3-месячного периода обязательной антикоагуляции, рекомендуемой любому пациенту с установленным диагнозом венозной тромбоза, должно определяться риском ее рецидива. Новые рекомендации предлагают классифицировать факторы риска рецидива венозных тромбозов (ВТЭ) в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива (таблица 11 полнотекстовой версии рекомендаций) со ссылкой на результаты обсервационного исследования с отменой антико-

агулянтов в сроки от 6 недель до 6 месяцев после эпизода ВТЭ и наблюдением в течение 2 лет [1] и систематического обзора, включающего когортные проспективные и рандомизированные исследования с наблюдением в течение 1–2 лет после отмены трехмесячной терапии антикоагулянтами [2], которая в обоих случаях представлена практически исключительно антагонистами витамина К.

Отмечено, что чем выше риск первичного эпизода ВТЭ, тем ниже риск рецидива повторного события; и наоборот, чем менее значимым является фактор риска, на фоне которого произошло событие, тем выше риск рецидива. Так, низкий риск рецидивов (менее 3% в год) ожидается у больных, имеющих в момент развития первичного эпизода венозной тромбоза большие обратимые (транзиторные) факторы, связанные с более чем 10-кратным

Список литературы

1. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60(2):132–135.
2. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):130–136.
3. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation*. 2018;123:43–50.
4. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation*. 2016;133(1):98–103.
5. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–1507.

повышением риска по сравнению с пациентами без фактора риска. Наличие обратимых (транзиторных) факторов, связанных с менее чем 10-кратным увеличением риска первичной венозной тромбоэмболии, указывает на средний риск рецидива (3–8% в год). Средний риск рецидива имеют и больные, имеющие постоянные (персистирующие) факторы риска (без онкологического заболевания), например, воспалительное заболевание кишечника или аутоиммунные заболевания в активной фазе. К этой же группе риска рецидива отнесены и лица без установленных факторов риска первичной тромбоэмболии. Высокий риск рецидива ТЭЛА (более 8% в год) имеют больные с активным онкологическим процессом, а также перенесшие один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭ в отсутствие основного обратимого (транзиторного) фактора и лица с антифосфолипидным синдромом.

Следует подчеркнуть, что приведенные в качестве примеров факторы риска ВТЭ не соответствуют перечню риск-факторов ВТЭО, которые представлены в 3-м разделе рекомендаций. Факторы риска ВТЭО в этих двух разделах имеют существенные различия по своим позициям и уточняющим характеристикам, поэтому не могут быть отождествлены. Очевидно, что не все факторы риска ВТЭО достаточно оценены с позиций риска рецидивов. В частности, касательно вопроса тромбофилий, относящихся к группе факторов умеренного риска ВТЭ, определенных рекомендаций не сформулировано. Предшествующие исследования показали, что поиски лабораторных маркеров тромбофилии мало что дают для прогнозирования рецидивов ВТЭ [1]. Между тем «исследование тромбофилического статуса» необоснованно широко применяется в клинической практике. Нередко результаты исследований, выявляющие молекулярно-генетические предикторы тромбофилий с низкой пенетрантностью, отождествляются с диагнозом «тромбофилия», в то время как собственно состояние свертывающей системы крови не может оцениваться из-за проводимой антикоагулянтной терапии, что приводит к неоправданному назначению антикоагулянтов на длительный срок. С другой стороны, высокопенетрантные варианты тромбофилий, особенно при их сочетании с провоцирующими факторами, требуют пролонгированной, иногда пожизненной антикоагулянтной терапии.

Нужна ясная позиция и в выборе антикоагулянта. Хотелось бы, чтобы этот вопрос получил квалифицированную оценку в рекомендациях и не ограничивался бы только антифосфолипидным синдромом, при выявлении которого рекомендуется длительная терапия антагонистами витамина К,

так как прямые оральные антикоагулянты оказались менее эффективными в предотвращении рецидивов ВТЭ [3].

Система стратификации на основе рисков рецидива кажется привлекательной, однако она не предлагается к практическому использованию, и в рекомендациях по срокам антикоагулянтной терапии нет ссылки на высокий, средний или низкий риск рецидива. Возможно, по мере накопления сведений о рисках рецидива ВТЭ при преимущественном применении новых оральных антикоагулянтов система стратификации рисков будет усовершенствована, что существенно упростит принятие практических решений.

На сегодняшний день лечение пероральными антикоагулянтами в течение неопределенного срока рекомендовано пациентам, имеющим рецидив ВТЭ, не связанный с основным обратимым (транзиторным) фактором риска, оно может быть рассмотрено пациентам с первым эпизодом ТЭЛА без выявленного фактора риска, с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с малым обратимым (транзиторным) фактором риска, или если первый эпизод связан с постоянным (персистирующим) фактором риска.

Термины «спровоцированный» или «неспровоцированный» эпизод ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии.

При проведении продленной терапии должны учитываться риски кровотечений, и не стоит пренебрегать возможностью уменьшения дозы антикоагулянта по истечении 6 месяцев терапии, что опирается на доказательную базу, касающуюся применения апиксабана и ривароксабана [4, 5].

Список литературы

1. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523–526.
2. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk-factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710–1716.
3. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132(13):1365–1371.
4. Angelli G, Buller HR, Curto M, Gallus AS, Jonson M, Porcari A et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708.
5. Weitz G, Lensing AWA, Prins MN, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et al. EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211–1222.

Прямые оральные антикоагулянты и возможность применения редуцированных доз для продленной антикоагулянтной терапии

Т. В. Вавилова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Антикоагулянтная терапия является основным методом консервативного лечения ТЭЛА, носит пролонгированный характер и аналогична таковой при тромбозе глубоких вен. В последнее десятилетие выбор препаратов для перорального применения существенно расширился и был дополнен новой группой — прямыми ингибиторами факторов свертывания крови (ПОАК; в аббревиатуре Рекомендации ESC/ERS 2019 года — NOAC (s) — Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (s), которые могут быть препаратами выбора вместо антагонистов витамина К (АВК) (группа монокумаринов — варфарин)). Более того, проведенные клинические исследования, подкрепленные реальной клинической практикой и анализом регистров, позволили вывести эту группу препаратов на первое место и отдавать им предпочтение в лечении ТЭЛА. Во многих клинических рекомендациях, в том числе и в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО 2015 года зафиксирована данная тактика [1]. Что же нового несут в себе ESC/ERS рекомендации 2019 года по диагностике и лечению острой ТЭЛА? ПОАК однозначно определены как препараты выбора для лечения ТЭЛА при отсутствии противопоказаний к их назначению. В качестве альтернативы рассматриваются АВК препараты (класс I, уровень А) [2]. Отдельно рассматриваются ситуации ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи промежуточного риска, клиническое решение при которых должно приниматься в составе междисциплинарной команды в зависимости от ресурсов и опыта, доступных в каждом лечебно-профилактическом учреждении (класс II, уровень А).

Более строгие правила представлены в разделе «Что делать и что нельзя делать на основании данных рекомендаций» ('what to do' and 'what not to do' messages from the Guidelines), все позиции раздела имеют I или III класс рекомендаций, а также уровень доказанности А: ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) предпочтительны в выборе лечебной тактики при острой ТЭЛА по сравнению с АВК-препаратами. Однако их нельзя использовать при тяжелой почечной недостаточности и при наличии антифосфолипидного синдрома.

Длительность антикоагулянтной терапии — один из основных тактических вопросов в лечении первого эпизода ТЭЛА. В Российских клинических

Рекомендациях 2015 года лечебная тактика определена расплывчато и описана следующим образом: «Общая продолжительность лечения антикоагулянтами зависит от наличия и характера факторов, предрасполагающих к рецидиву заболевания, наличия ВТЭО в анамнезе, распространенности тромбоза и ряда других обстоятельств (таблица 5). Она должна составлять не менее 3–6 месяцев» [1]. Не вполне четко прописана длительность терапии при наличии обратимого фактора риска или неспровоцированной ТЭЛА. Наконец, обозначена возможность продленной антикоагулянтной терапии после первого неспровоцированного эпизода ТЭЛА на неопределенно долгий срок «при низком риске кровотечений и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции (уровень 1 В)».

Рекомендации ESC/ERS 2019 года на основании накопившейся доказательной базы уделяют большое внимание и вносят определенность в вопрос длительности антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, посвящая ей отдельную главу. Задачи антикоагулянтной терапии разделены на 2 части: лечение в острой фазе ТЭЛА, на сроке 6 месяцев и предупреждение повторных эпизодов на длительный срок. Отмечено, что если у пациента с первым эпизодом ВТЭ в варианте ТЭЛА и тромбоза глубоких вен заболевание рецидивирует как ТЭЛА, то оно имеет двукратно повышенный риск фатального исхода по сравнению с рецидивом тромбоза глубоких вен [3, 4]. Сравнение различных режимов длительности терапии выполнено в исследованиях Landmark [5, 6]. Результаты показали, что частота рецидивов сопоставима в группах, получавших терапию в течение 3–6 месяцев или более, и польза от продленного приема антикоагулянтов частично нивелировалась увеличением риска кровотечений. Фокус был направлен на выделение группы пациентов, нуждающихся в продленной или неопределенно долгой антикоагулянтной терапии. Решающее значение для оптимизации выбора тактики и обеспечения приверженности терапии имеет вовлечение пациента в процесс принятия решений. Таким образом, в рекомендациях рассмотрены два одновременных подхода: оценка риска повторного эпизода ТЭЛА и определение риска кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов.

В наблюдениях за больными, перенесшими ТЭЛА, рецидивы отмечены примерно в 2,5% слу-

чаев в год при наличии преходящего фактора риска по сравнению с 4,5% у лиц без определенного фактора риска (в том числе рака, известной тромбофилии или какого-либо транзиторного триггера). Анализ рандомизированных исследований последних 15 лет позволил разделить больных в соответствии с риском повторного эпизода на 5 групп: I — ВТЭО возникли в связи с «большим» преходящим или обратимым фактором риска (чаще опасное хирургическое вмешательство или травма); II — указанный эпизод может быть частично объяснен присутствием малого преходящего или обратимого, либо постоянного, но не онкологического фактора; III — указанный эпизод развился в отсутствие идентифицируемого фактора риска; IV — один или более эпизодов ВТЭО в анамнезе и выявленными фоновыми большими протромботическими факторами, например, антифосфолипидным синдромом; V — наличие активного злокачественного новообразования. Последнее обстоятельство формирует также и существенный риск кровотечений.

Отдельно обозначено мнение экспертов относительно тромбофилии. К клинически значимым в развитии ТЭЛА и последующих рецидивов отнесены подтвержденный дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеина С и протеина S, гомозиготное носительство мутаций — гена фактора V (Leiden) и гена протромбина G20210A. На основании этого рассмотрена целесообразность тестирования на наличие указанных позиций (плюс наличие антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта) у лиц, перенесших ТЭЛА в возрасте < 50 лет, при условии отсутствия идентифицируемого фактора риска, и особенно при наличии семейной истории ВТЭО [7]. В таких случаях тестирование может помочь принять решение о необходимости длительной антикоагулянтной терапии. В то же время на сегодняшний день нет доказательств клинической пользы продленного лечения антикоагулянтами для носителей гетерозиготного варианта фактора V Лейден или протромбин 20210GA. К сожалению, в рекомендациях не указаны сроки проведения тестирования в соответствии с фазой ТЭЛА и не обозначена опасность получения ложноположительных результатов (за исключением генетического анализа) в остром периоде тромбоэмболии и на фоне антикоагулянтной терапии.

В рекомендациях приведены некоторые предиктивные модели определения риска повторного эпизода ТЭЛА (шкала Vienna, HERDOO2, DASH tool, DAMOVES, Ottawa), но польза их клинического применения окончательно не определена.

Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии присущ в большей мере АВК-препаратам

(примерно 3% в год), но на 40% снижен при использовании ПОАК [8]. К основным доказанным факторам риска отнесены: возраст > 75 лет, предшествующие кровотечения (не ассоциированные с устранимыми или курабельными причинами) или анемия, активный раковый процесс, ранее перенесенный инсульт (геморрагический или ишемический), хроническая болезнь почек или печени, сопутствующая антиагрегантная терапия или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, другие тяжелые острые или хронические заболевания, недостаточный контроль антикоагулянтной терапии (если необходимо). В рекомендациях представлены шкалы оценки риска кровотечений (OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLED, Kujjer и другие), которые могут быть использованы наряду с выявлением и оценкой отдельных причин в момент начала лечения антикоагулянтами. Также указана необходимость регулярно (например, один раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с высоким риском) переоценивать риски кровотечений. Оценка риска должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых факторов и суммарно может повлиять на принятие решений о продолжительности и режиме/дозе приема антикоагулянтов после острой ТЭЛА.

Однозначно новым является четкое указание на возможность применения сниженных доз ПОАК (апиксабана и ривароксабана) для продленной антикоагулянтной терапии при наличии риска рецидива, низкого риска кровотечений и с учетом предпочтений пациента. Рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии (кроме онкологических больных) суммированы в таблице 8.4. новых европейских рекомендаций [2].

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО). Под ред. Л. А. Бокерия, И. И. Затевахина, А. И. Кириенко. Флебология. 2015;4(2):2–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). Ed. by L. Bokeria, I. Zatevakhin, A. I. Kiriyenko. Phlebology. 2015;4(2):2–52. In Russian].
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
3. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010;152(9):578–589.
4. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2007;147(11):766–774.

5. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2015;314(1):31–40.

6. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003;139(1):19–25.

7. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory

criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809–813.

8. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice — efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(5):565–575.

Тактика ведения при венозных тромбозах у пациентов с онкологическим заболеванием

Н. С. Гончарова

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Наличие онкологического заболевания ассоциировано с увеличением риска ВТЭ в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией [1] и регистрируется у 4–18% пациентов в год с активным онкологическим процессом [2]. Согласно стратификации факторов риска ВТЭ не только онкологическое заболевание, но и текущая химиотерапия относятся к группе факторов умеренного риска (ОШ 2–9) [3]. Риск ВТЭ различается в зависимости от характера онкологического процесса и локализации. С наибольшим риском ВТЭ, который дополнительно увеличивается в 2 раза при метастазировании, ассоциированы рак поджелудочной железы, легких, яичников, желудка, миеломная болезнь. Онкологическое заболевание у пациентов с ТЭЛА является одним из наиболее значимых факторов, усугубляющих тяжесть ТЭЛА и увеличивающих риски неблагоприятных исходов в течение 30 дней после тромботического эпизода, в связи с чем онкопатология внесена в качестве самостоятельного фактора риска PESI в существующие рекомендации. Наличие активного онкологического процесса входит в пересмотренную шкалу Geneva клинической оценки вероятности ТЭЛА. Об «активном» онкологическом заболевании можно говорить при наличии одного из следующих критериев: обнаружение рака в течение последних 6 месяцев; наличие признаков рецидивирования/прогрессирования онкологического заболевания; факт лечения по поводу онкологического заболевания [4]. У онкологических больных, наряду с высоким риском тромбообразования, существует и повышенный риск кровотечения, обусловленный как инвазивным опухолевым ростом с деструкцией тканей, так и сопутствующей химиотерапией и тромбоцитопенией.

Оценка уровня D-димеров в диагностике ТЭЛА низкой вероятности у пациентов с онкологическим

заболеванием имеет низкую специфичность, поскольку уровень D-димера исходно зачастую повышен и ассоциирован с активностью процесса и метастазированием. Остается неясным, насколько ориентирование на возраст-зависимые уровни D-димеров увеличат диагностическую чувствительность и специфичность исключения ТЭЛА, ассоциированной с онкопатологией [5].

В Рекомендациях 2019 года не выделяют отдельной стратегии ведения пациентов с ТЭЛА высокого риска, ассоциированной с онкопатологией. Тем не менее проведение тромболитической терапии у пациентов с онкологическим заболеванием следует обсуждать индивидуально с учетом наличия противопоказаний и, в первую очередь, в связи с высоким риском кровотечений. Наличие опухоли или метастазов в центральную нервную систему является абсолютным противопоказанием к проведению системного тромболитика [6]. Данных о результатах тромбэктомии из легочной артерии при ТЭЛА высокого риска у онкологических пациентов также крайне мало.

За последние 5 лет опубликованы результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, посвященных применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ), ПОАК и АВК непосредственно у онкологических пациентов с ВТЭ, что нашло отражение в новых Рекомендациях 2019 года. По данным метаанализа 2015 года, включавшем 10 РКИ с участием 3242 онкологических пациентов с ВТЭ, пролонгированная терапия НМГ превосходила АВК и сопровождалась значимым снижением риска рецидива ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями на 40% при сопоставимом уровне риска кровотечений [7]. Поэтому НМГ по-прежнему остаются «золотым стандартом» в лечении и профилактике

рецидива ВТЭ в течение 6 месяцев после первичного события с увеличением уровня доказанности В до А (класс рекомендаций IIa) [3]. Тем не менее абсолютное число рецидивов венозных тромбозов даже на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7–9%) по сравнению с пациентами без онкопатологии (1,5–3%), получающих пероральные антикоагулянты.

В настоящее время завершено несколько РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности ПОАК против НМГ у онкологических пациентов с ВТЭ. Несмотря на то, что в исследованиях Hokusai-VTE и SELECT-D, где эффективность эноксабана и ривароксабана сравнивалась с дальтепарином, не выявлено преимуществ при применении этих препаратов в отношении профилактики рецидива ВТЭ и более низкого риска кровотечений по сравнению с терапией НМГ [8, 9], результаты этих РКИ впервые позволили сформулировать рекомендации по применению ПОАК и, в частности, ривароксабана и эноксабана, у пациентов с ВТЭ на фоне онкопатологии (таблица 8.6). Пациентам с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендуется продолжать терапию НМГ в течение ≥ 3 –6 месяцев. Аналогичный подход следует использовать при невозможности пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата, а также у пациентов с тяжелым поражением почек. Кроме того, при совместном назначении ПОАК с рядом химиотерапевтических и антиангиогенных лекарственных препаратов может снижаться эффективность последних и увеличиваться риск кровотечений из-за повышения концентрации ПОАК в сыворотке крови, в частности Р-гликопротеиновый транспорт и метаболический путь с участием СУР3А4 подавляется гормональными препаратами, ингибиторами тирозинкиназы и, напротив, индуцируется доксорубицином, винбластином [6]. Кроме того, для большинства ПОАК, за исключением дабигатрана, антидоты пока не вошли в клиническую практику.

У пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта выбор между НМГ и ПОАК определяется лечащим врачом с учетом предпочтений пациента.

Уже после выхода настоящих рекомендаций в октябре 2019 года опубликованы результаты РКИ ADAM VTE, в котором оценивалась эффективность терапии апиксабаном по сравнению с дальтепарином у 300 онкологических пациентов с ВТЭ. Результаты данного исследования существенно отличаются от предшествующих РКИ с примени-

ем ПОАК. Так, рецидив ВТЭ наблюдался в 0,7% случаев в группе апиксабана по сравнению с 6,3% в группе дальтепарина (ОР 0,099; 95% ДИ, 0,013–0,780, $p = 0,0281$). Частота больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений составляла 6% и не различалась между группами. Возможно, более низкая частота больших кровотечений в данном исследовании была обусловлена меньшим числом пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта (4,8% в группе апиксабана и 2,7% в группе дальтепарина) по сравнению с РКИ SELECT-D [10]. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты РКИ ADAM VTE, количество пациентов в РКИ небольшое, что не позволяет сделать определенные выводы об эффективности и безопасности терапии апиксабаном в качестве вторичной профилактики ВТЭ у онкологических пациентов.

Продолжаются РКИ у онкологических пациентов с ВТЭ по оценке эффективности предотвращения рецидива ВТЭ и безопасности в отношении больших кровотечений, такие как CANVAS ($n = 940$), в котором будет сравниваться терапия любыми ПОАК с терапией НМГ/фондапаринуксом с или без АВК в течение 6 месяцев (NCT02744092); РКИ CASTA-DIVA ($n = 200$), в котором пациенты будут получать ривароксабан либо дальтепарин в течение 3 месяцев (NCT02746185), РКИ CONKO-011 ($n = 450$) по сравнению ривароксабана и НМГ в течение 3 месяцев лечения (NCT02583191). Ожидаются результаты РКИ CARAVAGGIO с включением 1126 онкологических пациентов с ВТЭ, в котором сравнивается терапия апиксабаном и дальтепарином [11].

Интересными для обсуждения представляются данные метаанализа, которые не вошли в Рекомендации 2019 года, но в которых отмечена большая частота рецидива ВТЭ у пациентов, получавших АВК (9,6%), по сравнению с НМГ (8,4%) или ПОАК (4,9%) без существенного отличия в частоте больших кровотечений (4,1; 4,3; 4,9% соответственно) [12].

В последних Рекомендациях 2019 года предложена шкала прогнозирования рецидива ВТЭ в течение первых 6 месяцев от момента первого эпизода тромбоза, которая включает в себя такие параметры, как рак молочной железы (–1 балл), стадия метастазирования I или II (–1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов ≤ 0 имеют низкий риск ($\leq 4,5\%$), тогда как пациенты с суммой баллов ≥ 1 имеют высокий риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ [13]. Спустя 3–6 месяцев антикоагулянтную терапию можно продолжить, ис-

пользуя НМГ, или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или ПОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива венозного тромбоза, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии. Возможно, что после излечения онкологического заболевания риск рецидива ВТЭ снижается и антикоагулянты можно отменить. Однако эти критерии не всегда понятны.

Установка кава-фильтра у онкологического пациента может обсуждаться при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровотечения или рецидивирования ВТЭ на фоне оптимальной антикоагулянтной терапии.

Список литературы

1. Agnelli G, Verso M, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(Suppl.1):316–324.
2. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019;1–61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
4. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrie PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480–1483.

5. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FW, Bossuyt PM et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost.* 2010;104(4):831–836.

6. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):e452–e466.

7. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136(3):582–589.

8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–624.

9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023.

10. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2019. doi:10.1111/jth.14662

11. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668–1678.

12. Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thrombosis Research.* 2018;170:175–180. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.023

13. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126(4):448–454.

Ведение пациенток с тромбозом легочной артерии во время беременности

Е. В. Карелкина

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ВТЭ и, в частности, ТЭЛА являются одними из наиболее распространенных причин материнской летальности в развитых странах [1]. Возникновение физиологической гиперкоагуляции на фоне эндотелиальной дисфункции и активации системы цитокинов [2] предрасполагает к патологическому тромбообразованию, которое, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, в результате чего страдают и мать, и плод. По сравнению с небеременными женщинами риск тромбообразования во время беременности возрастает до десяти раз, достигая максимума в по-

слеродовом периоде [3, 4]. В Российской Федерации отмечается рост показателя материнской смертности вследствие ТЭЛА от 0,51 на 100 тыс. рожденных живыми в 2014 году до 0,64 в 2016 году [5].

По сравнению с предыдущими Европейскими рекомендациями 2014 года раздел, посвященный диагностике ТЭЛА во время беременности, значительно расширен, а также подвергся некоторому пересмотру, что, вероятно, связано как с развитием диагностических возможностей за прошедший период, так и накопленным опытом в ведении данной группы пациентов. Впервые разработан

и представлен графически алгоритм обследования беременной женщины при подозрении на ТЭЛА, при этом сделан отдельный акцент на предпочтительном использовании методов современной визуализации, позволяющих добиться максимально низкого уровня облучения как матери, так и плода. Как и в Европейских рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией 2018 года, обследование при подозрении на ТЭЛА рекомендовано начинать с выполнения рентгенографического исследования грудной клетки и ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей с компрессионными пробами. При отсутствии признаков патологических изменений рекомендовано продолжить диагностический поиск с помощью лучевых визуализирующих методик. Еще несколько лет назад в литературе и, в том числе, в самих Рекомендациях 2014 года обсуждались повышенные риски проведения КТ-АПГ в связи с дополнительной экспозицией молочных желез, повышающей пожизненный риск развития онкологии. В связи с этим преимущество отдавалось перфузионной сцинтиграфии легких как диагностическому методу выбора. В Рекомендациях 2019 года отмечено, что в настоящее время появились методы, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования, снижение киловольтаж, использование альтернативных методов реконструкции, а также сокращение периода мониторинга контрастного компонента. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3–4 мГр, а влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительное (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003–1,0007). Таким образом, избегать выполнения КТ-АПГ только на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным. Отмечено, что обе методики, как перфузионная сцинтиграфия легких, так и КТ-АПГ, сопоставимы по уровню информативности и безопасности и одинаково могут быть рекомендованы для исключения ТЭЛА во время беременности, а выбор методики обследования должен определяться наличием опытных специалистов и имеющимися ресурсами медицинских учреждений. Также обсуждаются возможности использования таких методик, как вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и МРТ с гадолинием. Однако в связи с недостаточным количеством данных по безопасности их использование у беременных не рекомендуется.

Также, по-прежнему, рутинно не рекомендовано выполнение инвазивной АПГ в связи с высокой экспозицией плода (2,2–3,7 мЗв).

Вопрос диагностической значимости D-димера во время беременности до сих пор остается открытым и дискуссионным. Как известно, во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение «исключения» венозной тромбозии почти у четверти беременных женщин. В настоящих рекомендациях предлагается выполнять оценку уровня D-димера вместе со стратификацией риска для исключения ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде (IIa B), однако не обозначаются пороговые значения, на которые следует ориентироваться.

Раздел лечения ТЭЛА у беременных не претерпел существенных изменений, никакой дополнительной информации по антикоагулянтной терапии, которую можно было бы использовать во время беременности, не появилось, и в силе остаются Рекомендации 2014 года: рекомендовано использование НМГ, имеющих, по сравнению с нефракционированными гепаринами (также безопасными для применения во время беременности), более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль рисков. Что касается рекомендованных доз — используются аналогичные дозировки, применяемые у небеременных пациенток, рассчитанные на основании массы тела на начало беременности с частотой введения один или 2 раза в сутки. В настоящее время нет данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ на основе массы тела во время беременности, а мониторинг анти-Ха активности не рекомендован для рутинного применения, за исключением ситуаций, сопровождающихся наличием специфических факторов высокого риска (рецидивирующее ВТЭ, почечная недостаточность и экстремальные значения массы тела). Что касается родоразрешения, то у женщин, получающих терапевтическую НМГ, особое внимание следует уделять плановым родам, рекомендуется перевод с НМГ на нефракционированный гепарин в сроки ≥ 36 часов до предполагаемого родоразрешения. Введение нефракционированного гепарина следует прекратить за 4–6 часов до предполагаемого родоразрешения, а значение активированного частичного тромбопластинового времени должно быть в пределах нормы. До сих пор отсутствуют данные по оптимальным временным интервалам возобновления терапии НМГ после родоразрешения, сроки будут зависеть от способа родоразрешения и оценки рисков тромбоза/кровотечений мультидисциплинарной бригадой. Терапию

НМГ не следует возобновлять менее чем через 4 часа после удаления эпидурального катетера.

После родоразрешения антикоагулянтная терапия рекомендована на срок не менее 6 недель, с минимальной общей продолжительностью лечения 3 месяца. Как НМГ, так и варфарин могут назначаться кормящим матерям. Использование препаратов группы ПОАК по-прежнему противопоказано к применению у беременных и кормящих женщин.

Впервые в рекомендациях обсуждаются возможности тромболитической терапии: беременным с ТЭЛА высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболитической или даже хирургической тромбэктомии (Pa C). Как правило, в остром периоде лечения ТЭЛА высокого риска применяется нефракционированный гепарин, тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ТЭЛА. Что касается показаний к имплантации кава-фильтра во время беременности, то они аналогичны для небеременных пациенток, но надо отметить, что опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Отдельный акцент сделан на необходимости привлечения междисциплинарной бригады в планирование тактики ведения женщин с ТЭЛА в до-, пери- и послеродовом периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ТЭЛА у данной категории пациенток, а выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи.

Появился более подробный раздел, посвященный эмболии околоплодными водами — редкого состояния, возникающего во время беременности или сразу после родов, схожего по симптоматике с ТЭЛА, и также являющегося одной из основных причин материнской летальности. Сделан акцент

на трудностях диагностики и на том, что решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача о данной патологии, на том, что это всегда клинический диагноз исключения, и на необходимости агрессивной тактики лечения для улучшения возможных исходов.

В заключение хочется отметить, что оценка риска возникновения тромботических осложнений необходима каждой женщине как на этапе планирования, так и во время беременности, что позволит снизить или предотвратить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов. Также не может не радовать тенденция появления или более подробного освещения патологии у беременных в современных рекомендациях, и, несмотря на то, что накопление информации происходит медленно, уже сейчас имеются алгоритмы, которые можно использовать в практике.

Список литературы

1. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. *Chest*. 2016;150(3):572–596.
2. Yockey LJ, Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity*. 2018;49(3):397–412.
3. Middeldorp S, Ankum WM. Venous thromboembolism after induced abortion: the shorter the pregnancy, the lower the risk? *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e271–e272.
4. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. 2013;121(19):3953–3961.
5. Куликов А. В., Шифман Е. М., Заболотских И. Б., Синьков С. В., Шулуток Е. М., Беломестное С. Р. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации. 2018. 32 с. Письмо Минздрава РФ от 06.12.2019 № 15–4.10.2–7862. [Kulikov AV, Shifman EM, Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Shulutko EM, Belomestnoye SR. Anesthesia and intensive therapy in women taking anticoagulants for prevention and management of venous thromboembolic complications in obstetrics practice. Clinical guidelines. 2018. 32 p. The letter of the Ministry of Health of the Russian Federation 06.12.2019 № 15–4.10.2–7862. In Russian].

Отдаленные последствия тромбоэмболии легочной артерии

С. Н. Авдеев

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

В новом руководстве ECS/ERS предлагается комплексная модель ведения пациента после перенесенной тромбоэмболии. В течение первых месяцев после перенесенного эпизода ТЭЛА проходимость легочного сосудистого русла восстанавли-

вается у подавляющего большинства пациентов, поэтому нет необходимости в проведении рутинных ангиографических исследований [1]. ХТЭЛГ является относительно редким событием, согласно данным проведенных наблюдательных исследований,

заболеваемость ХТЭЛГ в течение первых двух лет после ТЭЛА варьирует в диапазоне от 0,1 до 9,1% (в одном из тщательно выполненных исследований заболеваемость ХТЭЛГ после тромбоэмболии составила 3,7 на 1000 пациенто-лет).

Однако, несмотря на невысокую частоту развития ХТЭЛГ, значительная доля пациентов, перенесших ТЭЛА, в ближайшие 3 года отмечают одышку и снижение переносимости физических нагрузок, то есть в большинстве случаев одышка и снижение физической выносливости не связаны с крупными резидуальными тромбами в легочных артериях, прогрессирующей легочной гипертензией или дисфункцией ПЖ [2]. Пропорция таких пациентов через 6 месяцев после острого эпизода тромбоэмболии составляет от 20 до 75%, а у 47% пациентов отмечается снижение максимальной аэробной способности (определяемой как пиковое потребление кислорода < 80% от должных величин). Проведенные исследования дают основания полагать, что основной причиной одышки после эпизода ТЭЛА у большинства пациентов является декондиционирование скелетной мускулатуры, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, а также повышенный индекс массы тела [3].

ХТЭЛГ является крайне неблагоприятным событием, предрасполагающим к высокой летальности пациентов. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежит фибротическая трансформация тромбов в легочных артериях, которые приводят к фиксированной механической обструкции легочных артерий, а также ремоделирование микроваскулярного русла, которые в совокупности являются причиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления [4]. Клиническая картина ХТЭЛГ напоминает картину легочной артериальной гипертензии, хотя имеются некоторые особенности (чаще отмечается кровохарканье). Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимо подтверждение прекапиллярной легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.) и сегментарного дефекта перфузии (предпочтительно по данным вентиляционно-перфузионного сканирования). Относительно недавно было предложено новое понятие — хроническая тромбоэмболическая легочная болезнь, то есть состояние, при котором у пациентов с резидуальными тромбами в легочных артериях и выраженными симптомами нет легочной гипертензии. В настоящее время в ряде хирургических центров таким пациентам также проводится тромбэндартерэктомия, после которой отмечается значительное улучшение состояния больных.

В новом руководстве ECS/ERS также подчеркивается, что вентиляционно-перфузионное сканирование сохраняет свою роль как метод первой линии диагностики ХТЭЛГ, так как его чувствительность (96–97%) и специфичность (90–95%) для выявления ХТЭЛГ очень высоки.

Основной терапией при ХТЭЛГ является хирургическая операция — тромбэндартерэктомия (ТЭАЭ), которая проводится только в специализированных центрах (в среднем периоперационная летальность при ТЭАЭ составляет около 4,7% и даже ниже — в центрах с высоким объемом таких операций) [5]. По данным международных регистров, ТЭАЭ значительно улучшает прогноз больных ХТЭЛГ (трехлетняя выживаемость составляет 89% у оперированных пациентов и 70% — у неоперированных) [6].

В новом руководстве ECS/ERS особое внимание уделено относительно новому методу лечения пациентов ХТЭЛГ — баллонной легочной ангиопластике (БЛАП). Данная процедура рассматривается только у неоперабельных пациентов. Суть метода заключается в устранении обструкции субсегментарных артерий, малодоступных для прямых хирургических вмешательств (обычно требуется до 4–10 процедур). По данным регистра 7 японских центров, БЛАП приводит к снижению среднего давления в легочной артерии от 43 до 24 мм рт. ст. [7].

Среди фармакологических препаратов в настоящее время практически во всех странах мира для терапии ХТЭЛГ (неоперабельной или резидуальной) используется один препарат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [8]. В перспективе возможно одобрение и других препаратов. В частности, недавно в исследовании II фазы антагонист рецепторов эндотелина мацитентан у пациентов с ХТЭЛГ продемонстрировал возможность снижения легочного сосудистого сопротивления и повышения физической выносливости [9].

В новом руководстве ECS/ERS предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения за пациентами после эпизода ТЭЛА. Через 3–6 месяцев после острой тромбоэмболии рекомендовано провести обследование пациентов на предмет наличия (или появления) одышки и ограничения физической активности, а также оценить возможность рецидива венозных тромбоэмболий, рака и кровотечений вследствие антикоагулянтной терапии [10]. У пациентов с персистирующей одышкой и физическими ограничениями рекомендован следующий шаг обследования — трансторакальная ЭхоКГ. У пациентов с высокой вероятностью легочной гипертензии по данным ЭхоКГ или промежуточной вероятностью легочной гипертензии в сочетании

с повышенными уровнями NT-проВНР или наличием факторов риска ХТЭЛГ, показан следующий шаг — вентиляционно-перфузионное сканирование. В случае обнаружения дефектов перфузии пациентов необходимо направить в экспертный центр ХТЭЛГ для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. У пациентов без одышки, но с факторами риска развития ХТЭЛГ, необходимо предусмотреть дальнейшие плановые визиты, а также поведение ЭхоКГ.

Список литературы

1. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):26–34.
2. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017;151(5):1058–1068.
3. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(5):e006841.
4. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792.
5. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635–1645.
6. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):702–710.
7. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(11):e004029.
8. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319–329.
9. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X et al. MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785–794.
10. Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312117749159.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ORCID: 0000–0002–5999–2150;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: vavilova_tv@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–8537–3639;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–6954–7096;

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: karelkina_ev@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–3655–9709;

Карпова Дарья Викторовна — врач отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Нифонтов Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Новиков Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: novikov_vk@almazovcentre.ru;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: maria.simakova@gmail.com, ORCID: 0000–0001–9478–1941;

Яковлев Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ острого коронарного синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5656–3978;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–7817–3847.

Author information

Sergey N. Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Pulmonology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head, Clinical Department, Pulmonology Research Institute, ORCID: 0000–0002–5999–2150;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Faculty Department of Laboratory Medicine and Genetics, Institute of the Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: vavilova_tv@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–8537–3639;

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: goncharova_ns@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–6954–7096;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karelkina_ev@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-3655-9709;

Darya V. Karpova, MD, Department of Computer Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny M. Nifontov, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with the Clinics, Pavlov University;

Vladimir K. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of the Cardiovascular Surgery, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: novikov_vk@almazovcentre.ru;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: maria.simakova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Alexey N. Yakovlev, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Acute Coronary Syndrome, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5656-3978;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Head, Research Department of the Non-Coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: moiseeva_om@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.821.7: 616.24-008.4

Полисомнография или кардиореспираторное мониторирование — что выбрать для оптимальной диагностики нарушений дыхания во сне?

М. В. Агальцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Агальцов Михаил Викторович,
ФГБУ «НМИЦ ПМ»
Минздрава России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
E-mail: agaltsov@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
10.01.19 и принята к печати 19.10.19.*

Резюме

Самыми распространенными методами диагностики нарушений дыхания во сне являются полисомнография (ПСГ) и кардиореспираторное (респираторное) мониторирование (КРМ) сна. ПСГ с момента создания занимает место «золотого» стандарта диагностики дыхательных событий во сне. В настоящее время КРМ во время сна получает все более широкое распространение как диагностический метод с минимальным набором параметров для определения дыхательных событий во сне. Использование КРМ обусловлено двумя причинами: возросшей потребностью в инструментальном обследовании из-за широкого распространения нарушений дыхания в популяции и условиями применения метода (простота использования, необязательность наличия лаборатории сна, более низкая себестоимость). Однако не у всех пациентов метод даст приемлемый результат. Потенциальными ограничениями являются отсутствие регистрации сна (информации о структуре сна и реакции на нарушения дыхания), контроля за исследованием со стороны медицинского персонала и нередко — датчика положения тела. Эти факторы влияют на оценку степени тяжести болезни и верификацию определенных форм заболевания. В настоящее время сформировались новые методы скрининга апноэ во время сна, основанные на современных инновационных технологиях и доступные в практической медицине. К ним нужно отнести определение наличия дыхательных событий по холтеровскому мониторированию электрокардиограммы во время сна, распознавание храпа и остановок дыхания во сне по аудиометрической записи сигнала и определение наличия апноэ по движениям во время сна (актиграфии).

Ключевые слова: полисомнография, кардиореспираторное мониторирование сна, скрининг нарушений дыхания во сне, храп, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, актиграфия

Для цитирования: Агальцов М. В. Полисомнография или кардиореспираторное мониторирование — что выбрать для оптимальной диагностики нарушений дыхания во сне? Артериальная гипертензия. 2019;25(6):604–612. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-604-612

Polysomnography or cardiorespiratory monitoring: what is the best method to diagnose sleep-disordered breathing?

M. V. Agaltsov

National Medical Research Centre for Preventive Medicine,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Agaltsov,
National Medical Research
Centre for Preventive Medicine
10-3 Petroverigskiy lane, Moscow,
101990 Russia.
E-mail: agaltsov@rambler.ru

*Received 10 January 2019;
accepted 19 October 2019.*

Abstract

Polysomnography and cardiorespiratory (respiratory) sleep monitoring are the most common diagnostic methods for respiratory sleep disorders. Polysomnography traditionally takes the place of the “gold” standard for detection of all types of respiratory events since its inception. Currently, cardiorespiratory monitoring of sleep is becoming more widespread as a diagnostic method with a minimum set of parameters for determining respiratory events during sleep. The increased use of cardiorespiratory (respiratory) monitoring of sleep is due to 2 reasons: the increased need for diagnosis due to the wide occurrence of respiratory disorders in the population and the conditions of the method (simple use, the need for a sleep laboratory, cheaper cost). However, the method is not indicated to all patients. Potential limitations for cardiorespiratory monitoring of sleep are the lack of sleep recording (information about the structure of sleep and reactions of sleep to respiratory disorders), monitoring of the study by medical personnel, and absence of body position sensor. These factors influence the assessment of the severity of the disease and the verification of certain forms of the disease. Currently, new methods of screening sleep apnea have been formed, based on modern innovative technologies and available in practical medicine. These include the determination of the presence of respiratory events by ECG Holter monitoring during sleep, the recognition of snoring and respiratory events in sleep from an audiometric signal recording and the determination of the probability of apnea with the help of registration movements during sleep (actigraphy).

Key words: polysomnography, cardiorespiratory sleep monitoring, screening of respiratory sleep disorders, snore, ECG Holter monitoring, actigraphy

For citation: Agaltsov MV. Polysomnography or cardiorespiratory monitoring: what is the best method to diagnose sleep-disordered breathing? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):604–612. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-604-612

Введение

Растущий в нашей стране интерес к диагностике и лечению различных заболеваний сна, в частности различных типов нарушений дыхания во сне (обструктивное и центральное апноэ во сне, синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, синдром ожирения-гиповентиляции) ставит вопрос о необходимости выбора метода точной и качественной диагностики данных состояний. Традиционно, начиная с 70-х годов прошлого века,

использовался метод синхронной записи нескольких физиологических параметров во сне — полисомнография (ПСГ), проводимая в лаборатории сна. Высокая (до 49% в общей популяции экономически развитых стран) и непрерывно растущая распространенность нарушений дыхания во сне [1–3] требует диагностических исследований в условиях лаборатории сна. Кроме того, полученные за последнее время данные подтвердили тесную эпидемиологическую связь апноэ во время сна с боль-

шинством сердечно-сосудистых заболеваний — артериальной гипертензией, особенно резистентной к антигипертензивной терапии [4], различными типами аритмий во сне — преимущественно фибрилляцией предсердий, брадиаритмиями, желудочковыми эктопиями [5, 6], цереброваскулярными заболеваниями — увеличение риска нарушения мозгового кровообращения в 2–3 раза при сочетании с апноэ во время сна [7], ишемической болезнью сердца [8], хронической сердечной недостаточностью [9]. Такая тесная взаимосвязь с заболеваниями сердца и сосудов также требует выявления обструктивных нарушений дыхания для их последующей коррекции с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений [10].

Как показали недавние работы [11–13], кардиореспираторное мониторирование (КРМ) сна (синонимами при отсутствии общепринятого названия методики являются термины «домашнее (амбулаторное) мониторирование сна», «респираторное мониторирование сна», «полиграфия сна») наряду с ПСГ обеспечивает приемлемую диагностическую чувствительность и специфичность в определении средних или тяжелых форм апноэ во сне. Врачам, рекомендуя эту методику, необходимо знать, что методика имеет ряд недостатков, вследствие чего клиницисты получают лишь частичную информацию, влияющую на будущий выбор лечебной тактики.

В наше время в условиях отечественного здравоохранения актуальным остается вопрос выбора метода диагностики, позволяющего поставить точный диагноз нарушений дыхания во сне. Оптимальному выбору такой диагностики посвящена эта статья.

Методики, используемые для диагностики нарушений дыхания во сне

Полисомнография: преимущества и недостатки

ПСГ — «золотой» стандарт диагностики для оценки количества и структуры сна, нарушений дыхания, газообмена, движений и других функций во время сна. В основе лежит одномоментная регистрация биоэлектрической активности мозга (электроэнцефалография, ЭЭГ), мышечной активности глаз и подбородка (электромиография, ЭМГ), биоэлектрической активности сердца (электрокардиограмма, ЭКГ) и периферических мышц (ЭМГ). Обязательна регистрация дыхания и дыхательных усилий, уровня газов крови (O_2), звуковых феноменов (храп) и положения тела во сне. Одновременная запись аудио и видео дает представление обо всех изменениях в поведении, которые могут происходить из-за нарушений сна, воздействия на сон

терапии и других психологических или окружающих факторов.

Прямыми показаниями для проведения этого исследования являются первичная диагностика нарушений дыхания во сне, а также оценка эффективности различных лечебных методик (операций, стоматологических пособий, неинвазивной вентиляции легких во сне), диагностика парасомний, различных нарушений двигательной и мышечной активности, ассоциированных со сном, ночных приступов эпилепсии и дневных эпизодов сонливости неуточненной этиологии (например, при нарколепсии). В то же время при таком частом нарушении сна, как инсомния, ПСГ далеко не всегда показана.

При диагностике нарушений дыхания ПСГ может контролировать все звенья патологической цепи (гипоксемия, колебания внутригрудного давления, избыточная симпатическая активация в виде ЭЭГ-активации мозга, связанная с респираторными событиями или же независимо от них) и определять тип апноэ (обструктивное, центральное или смешанное апноэ, гипопноэ, респираторно обусловленные ЭЭГ-активации, гиповентиляция) и их количество, отражающее степень тяжести болезни. Проведение ПСГ в течение одной ночи обычно считается достаточным для точной диагностики нарушений дыхания во сне.

Относительным недостатком исследования является то, что в некоторых случаях может потребоваться повторное проведение исследования, чтобы пациент мог комфортно заснуть в незнакомой обстановке и спать в условиях, наиболее приближенных к домашним. Эффект влияния окружающей обстановки максимально выражен в первую ночь в лаборатории сна (так называемый эффект первой ночи) [14].

Ночные события, которые повторяются достаточно редко, могут быть пропущены при спонтанной регистрации ПСГ (например, бруксизм, редко повторяющаяся парасомния). Также в некоторых случаях внешние раздражители, которые нарушают сон субъекта в домашних условиях, отсутствуют в контролируемой среде лаборатории сна (шум, избыточное освещение, стрессорные события и так далее) [14].

В практике работы большинства сомнологических лабораторий мира существуют большие листы ожидания на проведение ПСГ. Прежде всего они формируются из пациентов с клинической картиной апноэ во сне (которые определяются по клиническим или по анкетным данным), особенно у лиц с различными коморбидными состояниями (заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, сахарный диабет, заболевания легких) или с подо-

зрением на это заболевание. В некоторых странах в этот список попадают пациенты с установленным заболеванием, которым необходим подбор различных видов вспомогательной вентиляции во сне. В нашей стране существуют и другие причины, осложняющие диагностику, — нет единых официальных документов по проведению ПСГ как диагностической методики (какой минимальный обязательный перечень диагностических опций должно включать в себя оборудование, кто должен проводить это исследование, какой врач дает заключение и многие другие вопросы). Трудности организации сомнологической лаборатории (кабинета) в государственном учреждении здравоохранения ставят под вопрос ее широкую доступность в России.

Кардиореспираторное мониторирование: преимущества и недостатки

КРМ считается 3-м уровнем диагностики по классификации Американской академии медицины сна [15]. Данная классификация подразумевает, что при помощи этого метода можно диагностировать только нарушения дыхания во сне [16]. Эта методика является принятой альтернативой ПСГ с целью контроля за нарушениями дыхания во сне на этапах диагностики и оценки разных типов лечения апноэ во время сна. Она включает в себя регистрацию как минимум 4 показателей: дыхательного потока и дыхательных усилий (респираторные канюли и ремни дыхательных усилий), насыщения крови кислородом (оксигемометрия) и ЭКГ (или частоты сердечных сокращений). В отличие от ПСГ, не измеряются показатели, дающие представление о глубине и фазах сна, нет данных о движениях тела во сне и других полисомнографических данных.

КРМ дает только значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) за все время записи, что подразумевает оценку степени тяжести болезни или отражения эффективности лечебных мероприятий (терапия апноэ вентиляционной поддержкой, внутриротовыми устройствами, оперативными вмешательствами на нёбе или нижней челюсти и так далее).

Методика имеет ряд преимуществ, используемых в практической работе. Прибор для проведения мониторирования может использоваться в домашних условиях или в палате отделения самостоятельно самим пациентом после проведения простого инструктажа. Как правило, сон пациента в привычных для него условиях приближен по структуре к обычному, в котором регистрируется большая представленность REM-сна. Нередко сами пациенты после устной инструкции выбирают КРМ как более удобный метод для диагностики болезни. Такой тип исследования — единственный выбор

для пациентов с ограниченными возможностями и пациентов, для которых ПСГ недоступна по тем или иным причинам. Устройства КРМ имеют программное обеспечение, позволяющее автоматизировать анализ регистрируемых дыхательных событий. Считывание измерений может быть произведено обученными медсестрами или другими медицинскими работниками. Несомненны экономические преимущества использования методики — меньшие затраты на аппаратуру, содержание кабинета, обучение сотрудников.

Несмотря на вышеперечисленные преимущества, позволяющие расширить применение КРМ в практическом здравоохранении, существуют и значимые ограничения, о которых должен знать врач, назначающий диагностику апноэ во сне.

Во-первых, КРМ является неконтролируемым исследованием. Это значит, что на любом этапе проведения исследования (инструктаж пациента, установка прибора, проведение записи) возможны технические и поведенческие нарушения, которые могут повлечь невозможность корректного проведения диагностического теста или интерпретации данных. По данным литературы, число неинтерпретируемых записей может варьировать от 5 до 30% [16–18], в зависимости от условий проведения теста. R. Golpe с соавторами (2002) отмечал, что большинство неудачных исследований было получено, когда пациенты самостоятельно проводили исследование дома по сравнению с проведением его в лаборатории сна под контролем медицинских работников (33% против 7%) [18].

Во-вторых, пациенты с храпом и легкой степенью апноэ во время сна, зависимыми от положения тела, могут не выделяться в отдельную группу для проведения специфической (позиционной) терапии, так как нередко в регистраторах КРМ отсутствуют данные о положении тела в пространстве.

В-третьих, обычные регистраторы для проведения КРМ не обеспечивают регистрацию ЭЭГ и оценку структуры сна. Поэтому методика работает с допуском, что общее время записи фактически равно общему времени сна, то есть пациент спит в течение всей записи. Это не соответствует действительности. В результате степень тяжести болезни, оцениваемая по индексу дыхательных событий, полученному при помощи КРМ, будет заниженной, что приведет к гиподиагностике апноэ и к возможному выбору неправильной лечебной тактики. Также недооценивается истинная тяжесть апноэ, в частности среди пациентов со сниженной эффективностью сна — тех пациентов, кто не спит в ночное время по причине расстройства сна. Поэтому пациентам, имеющим диагностированные или

подозреваемые сочетанные с апноэ нарушения сна, КРМ не показан.

В-четвертых, респираторные события (апноэ, гипопноэ и т. д.) могут оказывать различный эффект на организм в зависимости от того, происходят ли они во время REM-сна или случаются в медленно-волновом сне. Во время REM-сна основные дыхательные мышцы организма атоничны, нарушения дыхания также могут быть более длительными, сопровождаться более значимыми эпизодами десатурации и потенциально более опасными для пациента [19, 20]. Из-за увеличения числа и продолжительности эпизодов нарушения дыхания в REM-сне таким пациентам предпочтительна CPAP-терапия с автоматическим подбором лечебного давления. Так как при данном типе исследования регистрация ЭЭГ не производится, то выделить пациентов с преимущественными нарушениями дыхания во время REM-сна нельзя.

В-пятых, при проведении КРМ нет возможности зарегистрировать те дыхательные события (гипопноэ), которые протекают без значимых десатураций и заканчиваются только ЭЭГ-активацией. Особенно это проявляется у молодых пациентов, у которых сохранена сердечно-легочная функция, и десатурация кислорода часто бывает не такой выраженной (менее 3% от исходной). Так как эти дыхательные события не соответствуют классическим критериям гипопноэ (сочетание снижения воздушного потока на 30% с десатурацией более 3% от исходного уровня), то они не учитываются при подсчете общего индекса при КРМ, что занижает степень тяжести болезни.

Что касается вопроса точности диагностики, полученной при проведении ПСГ и КРМ, то существуют несколько причин, приводящих к различию в значении этого показателя.

Более высокие значения ИАГ при ПСГ будут регистрироваться при применении разных сенсоров определения воздушного потока (термодатчики и датчики назального потока при ПСГ дают более точный результат, чем одиночный датчик давления при КРМ) [21]. Существует естественная вариабельность значения ИАГ от ночи к ночи. Так как КРМ проводится амбулаторно и пациент во время сна может проводить больше времени в положении не на спине, то эта вариабельность растет, и значения ИАГ могут быть ниже [22].

Существуют ситуации, когда значения индекса дыхательных событий при КРМ могут быть больше, чем при регистрации ПСГ. Это может происходить при преобладании REM-сна в домашних условиях, в котором нарушения дыхания реализуются легче. В домашних условиях также может употребляться

алкоголь, который значимо ухудшает состояние мышц верхних дыхательных путей и увеличивает количество дыхательных событий. В некоторых случаях при КРМ учитываются дыхательные события, которые вызваны артефактами и проходят не во сне.

Таким образом, наиболее значимым как для врача, так и для пациента при проведении исследований дыхания во сне является точное определение степени тяжести апноэ во время сна и его возможного типа, а также сопутствующих состояний (ночных гиповентиляций, периодов устойчивой ночной гипоксемии, дыхания Чейна–Стокса и т. д.). На настоящий момент в многочисленных исследованиях было показано, что только лица со средними и тяжелыми формами обструктивного апноэ во сне (ОАС) имеют минимальную разницу между значением ИАГ вне зависимости от метода исследования, при котором были зарегистрированы эти события. Во всех других случаях ПСГ имеет неоспоримое преимущество над КРМ по точности значения ИАГ и учета других событий [11, 13, 21–24].

Все вышеперечисленное нужно учитывать при выборе метода диагностики нарушений дыхания во сне. Последние имеющиеся рекомендации [25] говорят о том, что диагноз ОАС является неправомерным при использовании только клинических данных, данных опросников и методов скрининга апноэ. На данный момент существуют только 2 диагностических метода (ПСГ и КРМ), которые являются диагностически приемлемыми тестами у ранее не обследованных взрослых пациентов с явными клиническими признаками, свидетельствующими о наличии у них риска развития средних и тяжелых форм апноэ [15]. По мнению экспертов, нужно отдавать предпочтение ПСГ при диагностике апноэ у лиц с коморбидными заболеваниями (тяжелая сердечная (хроническая сердечная недостаточность) и легочная (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких) патологии, подозрение на любое нейромышечное заболевание, имеющаяся днем (P_{CO_2} более 45 мм рт. ст.) или подозреваемая ночью гиповентиляция) [25]. В особую группу выделяются пациенты с хроническим употреблением опиатов и перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения. У данных категорий пациентов высока вероятность диагностики различных видов центральных апноэ и ночной гиповентиляции, которые требуют совершенно другого, чем при ОАС, лечебного подхода. Негативный результат теста, технически неадекватная или короткая запись, полученные при КРМ, требуют повтора диагностического теста.

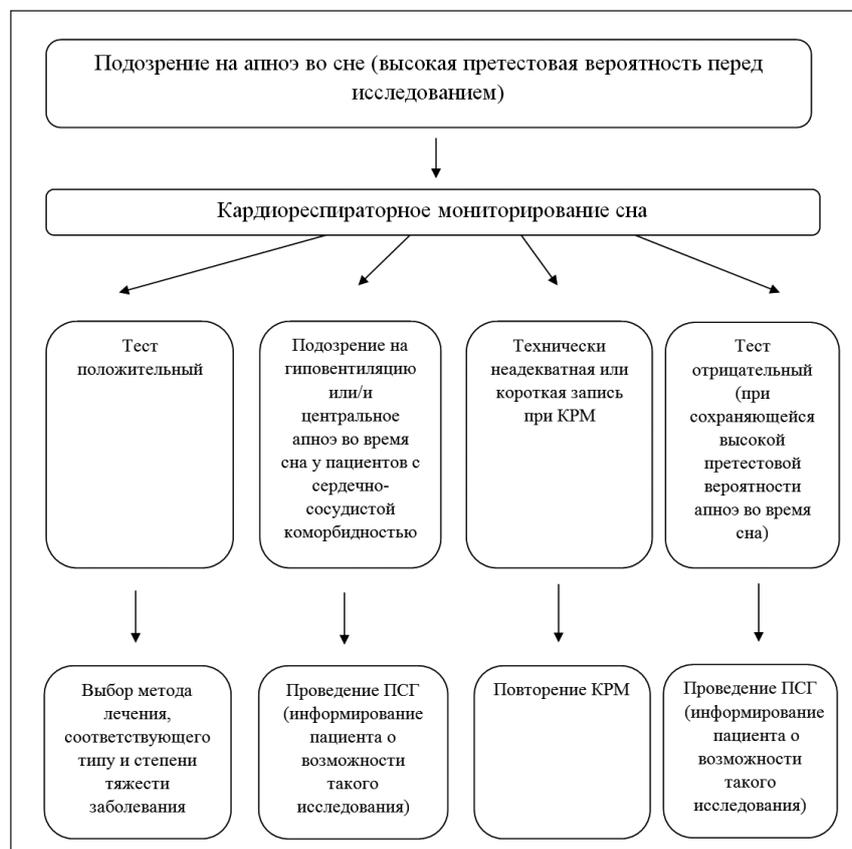
Все эти детали нужно учитывать российским врачам, сталкивающимся с категорией больных с подозрением на наличие дыхательных нарушений во сне. Опубликованные недавно отечественными специалистами рекомендации по диагностике синдрома ОАС предлагают общеизвестные алгоритмы для диагностики этого состояния [26]. Учитывая специфику отечественного здравоохранения, предлагается дополнить этот алгоритм для постановки диагноза нарушений дыхания во сне (рис.) предварительными условиями проведения диагностического теста (табл.).

В настоящее время в силу обстоятельств базовой диагностической методикой для отечественного здравоохранения является КРМ сна. Еще раз нужно подчеркнуть, что КРМ показано для пациентов с наличием высокой претестовой вероятности апноэ во время сна. Проведение ПСГ может быть недоступно в ряде регионов России, поэтому рекомендуется информировать пациента о возможности повторного исследования сна при помощи этого метода. В случае, когда клинические или анамнестические данные неясны и противоречивы, диагностический поиск целесообразно начинать сразу с проведения ПСГ.

Современные методики скрининга нарушений дыхания во сне

Использование вышеперечисленных методов оценки дыхания во сне в условиях отечественного здравоохранения в настоящее время является нерегламентируемым и потому ограниченным. Поэтому в данной части нашего обзора мы хотели познакомить читателей с методами скрининга, очень часто доступными российским врачам, в том числе и кардиологам. Эти методы, как правило, не измеряют непосредственно ключевые признаки апноэ во сне (воздушный поток, уровень кислорода, электроэнцефалограмму и реакции ЭЭГ-активации), вместо этого предлагаются к анализу различные суррогатные измерения со снижением точности как компромисс для более широкой применимости (в российских условиях — как возможность заподозрить нарушение дыхания во сне при применении известных методов диагностики). Не будем касаться широко известных и хорошо зарекомендовавших себя анкетных методов (Берлинский опросник, Эпвортская шкала сонливости, опросник STOP BANG и другие) и скрининга апноэ во время сна при помощи оценки пульсоксиметрии. Хотим привлечь внимание читателей

Рисунок. Диагностика апноэ во сне у пациентов с высокой претестовой вероятностью нарушений дыхания во время сна



Примечание: КРМ — кардиореспираторное мониторирование; ПСГ — полисомнография.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

- Не допускается постановка диагноза нарушений дыхания во сне по клиническим данным, данным пульсоксиметрии, опросникам и любым другим методам скрининга
- Для диагностики используются только адекватные диагностические приборы КРМ (минимально 4 показателя), оптимально, если они верифицированы для диагностики нарушений дыхания во сне по публикации в рецензируемом журнале
- Для исследования выделяется отдельная ночь, оно не должно проводиться одновременно с суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру или любым другим исследованием, влияющим на структуру сна (кроме случаев определения возможной причинно-следственной связи с аритмией)
- Врачам и/или медицинским сестрам, проводящим исследование, рекомендуется пройти курсы повышения квалификации по диагностике нарушений дыхания во сне
- При получении данных рекомендуется не применять анализ сигналов и формирования заключения в автоматическом режиме

Примечание: КРМ — кардиореспираторное мониторирование; ЭКГ — электрокардиограмма.

к другим методикам, нередко доступным широкому кругу практических врачей.

Использование ЭКГ-мониторирования

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) при помощи носимых (как при холтеровском мониторинге) или имплантируемых регистраторов широко используется в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и при дальнейшем наблюдении за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учитывая тот факт, что апноэ во сне тесно ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, использование ЭКГ представляет большой интерес, позволяя выявлять людей с высокой вероятностью нарушений дыхания во сне. Характерными изменениями ЭКГ в зависимости от фаз дыхания являются колебания амплитуды и частоты сердечных сокращений. Вдох увеличивает объем легких, тем самым повышая электрический импеданс грудной клетки и уменьшая амплитуду ЭКГ-сигнала. Таким образом, отслеживая амплитуду комплекса QRS, можно заподозрить изменения, характерные для остановок дыхания во сне [27].

Также информативным являются циклические изменения частоты сердечных сокращений в ночное время по типу тахи-брадикардии, которые сопряжены с циклически повторяющимися эпизодами апноэ [28, 29]. Для этих целей может использоваться разница частоты сердечных сокращений днем и ночью [30].

Сочетание частотно-амплитудных изменений при записи ЭКГ за ночь, реализованное в суточном мониторинге ЭКГ, может являться методом скрининга нарушений дыхания во сне у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [27, 29, 31, 32]. Авторы приводят значения чувствительности и специфичности различных инструментов,

оценивающих остановки дыхания (ими являются различные показатели вариабельности ритма сердца и ЭКГ-производные дыхания, а также их комбинации) в районе 45–89% для чувствительности и 42–92% для специфичности тестов. Точность тестов оценивалась для разных методик в диапазоне 88–93%.

Остается открытым вопрос работы этих скринирующих алгоритмов у пациентов с различными частыми эктопиями в ночное время и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [33].

Учитывая тот факт, что большинство отечественных производителей КРМ являются также производителями холтеровских мониторов, реализация данных алгоритмов в программах для анализа суточных ЭКГ-записей с целью скрининга нарушений дыхания во сне явилась бы широко используемым инструментом для практической работы.

Храп и дыхание

У многих пациентов с ОАС ночью наблюдаются аномальные звуки дыхания (храп, всхлипывания и прерывистое дыхание). Запись аномальных звуков во время сна может позволить провести дифференциальную диагностику между ОАС и первичным храпом. По получаемым на сегодняшний день данным можно предполагать, что существуют отличия обычного храпа от апноэ во сне по вариациям в его интенсивности с дальнейшим снижением и полным исчезновением (что соответствует возникновению циклически повторяющихся нарушений дыхания). Использование этой информации с помощью расширенного анализа респираторных звуков в настоящее время является наиболее перспективным подходом для крупномасштабного скрининга на наличие нарушений дыхания во сне. Широкая доступность мобильных телефонов с достаточной вычислитель-

ной мощностью и чувствительными микрофонами дает перспективу развития этого вида скрининга. Основным препятствием к широкому распространению является проверка достоверности получаемых данных, которые должны быть применимы прежде всего в домашних условиях и на устройствах всех платформ.

В основе подхода идентификации респираторных событий (индивидуальные особенности при аудиозаписи) в настоящее время используется предложенная Н. Nakano и его коллегами (2014) концепция, согласно которой обструктивные дыхательные события обычно сопровождаются относительными провалами и последующими скачками мощности звука [34].

Важно отметить, что такая точность была достигнута в условиях лаборатории сна, без влияния посторонних звуков (партнер по сну или другие источники в домашней обстановке). Хотя проблемы исключения из анализа посторонних звуков еще не преодолены, использование храпа в качестве инструмента для скрининга апноэ во время сна обладает большим потенциалом. Центральное апноэ, вероятно, дает другие звуковые характеристики, что отличает их от обструктивных событий.

Регистрация движения во сне (актиграфия)

Использование актиграфов для количественного определения движения получило широкое распространение в последние 10 лет. Запястный актиграф достаточно точно определяет продолжительность сна [35], однако по сравнению с КРМ является менее чувствительным прибором для определения нарушений дыхания во сне [36, 37].

Тем не менее применение актиграфии при ее наличии может быть вполне обоснованным для оценки дыхательных событий в течение ночи и предварительной диагностики (скрининга) нарушений дыхания во сне.

Таким образом, возможности методик скрининга ОАС в отсутствие основных диагностических методов должны широко привлекаться в диагностический процесс по мере возникновения подозрения на нарушения дыхания во сне.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–1014. doi:10.1093/aje/kws342

2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0

3. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70–81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002

4. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(7):601–613. doi:10.1038/hr.2014.80

5. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2015;169(5):647–54.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.024

6. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):532–540. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095

7. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(1):103–108. doi:10.5664/jcsm.3376

8. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069

9. Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):521–534. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.008

10. Peker Y, Balcan B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 34):S4262–S4279. doi:10.21037/jtd.2018.11.48

11. Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep.* 2012;35(6):757–767. doi:10.5665/sleep.1870

12. Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G, Hin S, Hartwig KC, McCloskey S et al. Noninferiority of functional outcome in ambulatory management of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1238–1244. doi:10.1164/rccm.201011-1770OC

13. Skomro RP, Gjevre J, Reid J, McNab B, Ghosh S, Stiles M et al. Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Chest.* 2010;138(2):257–263. doi:10.1378/chest.09-0577

14. Agnew HW Jr, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966;2(3):263–266. doi:10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x

15. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263–276. PMID:19960649.

16. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1994;17(4):378–392. doi:10.1093/sleep/17.4.378

17. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College

of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest*. 2003;124(4):1543–1579. doi:10.1378/chest.124.4.1543

18. Golpe R, Jiménez A, Carpizo R. Home sleep studies in the assessment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Chest*. 2002;122(4):1156–1161. doi:10.1378/chest.122.4.1156

19. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1158–1167. doi:10.1164/rccm.201406-1136OC

20. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE et al. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident nondipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax*. 2015;70(11):1062–1069. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207231

21. Dingli K, Coleman EL, Vennelle M, Finch SP, Wraith PK, Mackay TW et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;21(2):253–259. doi:10.1183/09031936.03.00298103

22. Smith LA, Chong DW, Vennelle M, Denvir MA, Newby DE, Douglas NJ et al. Diagnosis of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: evaluation of a portable limited sleep study system. *J Sleep Res*. 2007;16(4):428–435. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00612.x

23. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(5):629–636. PMID:19480230.

24. Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1505–1510. doi:10.1183/09031936.02.00297402

25. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504. doi:10.5664/jcsm.6506

26. Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю., Авербух В. М., Мадаева И. М., Куликов А. Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». 2018;35:34–45. [Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYu, Averbukh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Efficient Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry, Special Issues “Sleep and its disorders”*. 2018;35:34045. In Russian].

27. Babaeizadeh S, Zhou SH, Pittman SD, White DP. Electrocardiogram-derived respiration in screening of sleep-disordered breathing. *J Electrocardiol*. 2011;44(6):700–706. doi:10.4236/jbcm.2015.311004

28. Stein PK, Duntley SP, Domitrovich PP, Nishith P, Carney RM et al. A simple method to identify sleep apnea using Holter recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(5):467–473. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02441.x

29. Varon C, Caicedo A, Testelmans D, Buysse B, Van Huffel S. A novel algorithm for the automatic detection of sleep apnea from single-lead ECG. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(9):2269–2278. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02441.x

30. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 1999;100(13):1411–1415. PMID:10500042.

31. de Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly R, Nolan P, O'Malley M et al. Automated processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea.

IEEE Trans Biomed Eng. 2003;50(6):686–696. doi:10.1109/TBME.2003.812203

32. Heneghan C, de Chazal P, Ryan S, Chua CP, Doherty L, Boyle P et al. Electrocardiogram recording as a screening tool for sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):223–228. PMID:18595434.

33. Damy T, D'Ortho MP, Estrugo B, Margarit L, Mouillet G, Mahfoud M et al. Heart rate increment analysis is not effective for sleep disordered breathing screening in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res*. 2010;19(1Pt2):131–138. doi:10.5387/fms.2017-13

34. Nakano H, Hirayama K, Sadamitsu Y, Toshimitsu A, Fujita H, Shin S et al. Monitoring sound to quantify snoring and sleep apnea severity using a smartphone: proof of concept. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(1):73–78. doi:10.5664/jcsm.3364

35. Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest*. 2011;139(6):1514–1527. doi:10.1378/chest.10-1872

36. Elbaz M, Roue GM, Lofaso F, Quera Salva MA. Utility of actigraphy in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2002;25(5):527–531. PMID:12150319.

37. Garcia-Diaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz A, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, Botebol-Benhamou G et al. Respiratory polygraphy with actigraphy in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007;131(3):725–732. doi:10.1378/chest.06-1604

Информация об авторе

Агальцов Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Author information

Mikhail V. Agaltsov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.2:617.7

Обструктивное апноэ во время сна в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения

Ю. С. Астахов, С. Н. Тульцева,
А. И. Титаренко, С. Ю. Астахов, В. А. Антонов,
В. А. Ионин, А. Ю. Овнанян, С. А. Новиков

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

Контактная информация:

Титаренко Александра Ивановна,
ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
30.10.19 и принята к печати 09.12.19.*

Резюме

Респираторные нарушения, обусловленные синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС), увеличивают риск развития сосудистых заболеваний органа зрения. Сопутствующие СОАС гипоксия, гиперкапния, эндотелиальная дисфункция способствуют локальному нарушению фибринолиза, вызывают гиперкоагуляцию и вазоспазм, создавая условия для возникновения окклюзий как вен сетчатки, так и задних цилиарных артерий. У 91,5% пациентов с окклюзией вен сетчатки и у 75% пациентов с неартериальной формой передней ишемической нейрооптикопатии выявляется СОАС средней и тяжелой степени. Своевременная диагностика и лечение СОАС являются профилактикой развития острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во время сна, окклюзия вен сетчатки, передняя ишемическая нейрооптикопатия, неоваскуляризация

Для цитирования: Астахов Ю. С., Тульцева С. Н., Титаренко А. И., Астахов С. Ю., Антонов В. А., Ионин В. А., Овнанян А. Ю., Новиков С. А. Обструктивное апноэ во время сна в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):613–621. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-613-621

Obstructive sleep apnea in the pathogenesis of ocular vascular diseases

**Y. S. Astakhov, S. N. Tultseva,
A. I. Titarenko, S. Y. Astakhov,
V. A. Antonov, V. A. Ionin,
A. Y. Ovnanyan, S. A. Novikov**
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Aleksandra I. Titarenko,
Pavlov University,
6/8 Lev Tolstoy street,
St Petersburg, 197089 Russia.
E-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru

*Received 30 October 2019;
accepted 9 December 2019.*

Abstract

Respiratory changes caused by obstructive sleep apnea (OSA) syndrome increase the risk of ocular vascular diseases. Hypoxia, hypercapnia, endothelial dysfunction associated with OSA syndrome, promote local impairment of fibrinolysis, cause hypercoagulation and vasospasm, creating conditions for retinal vein occlusions as well as for those of posterior ciliary arteries. 91,5% patients with retinal vein occlusions and 75% patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy have moderate-to-severe OSA. OSA timely diagnosis and treatment prevent acute vascular pathology of the retina and optic nerve.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, retinal vein occlusion, anterior ischemic optic neuropathy, neovascularization

For citation: Astakhov YS, Tultseva SN, Titarenko AI, Astakhov SY, Antonov VA, Ionin VA, Ovnanyan AY, Novikov SA. Obstructive sleep apnea in the pathogenesis of ocular vascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):613–621. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-613-621

Введение

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) характеризуется наличием дыхательных расстройств, проявляющихся в виде кратковременных остановок дыхания (апноэ) и/или регулярно повторяющихся эпизодов снижения воздушного потока (гипопноэ). Главным критерием апноэ считается выявление уменьшения воздушного потока более чем на 90% в течение 10 секунд и длительнее, которое развивается при полном спадении верхних дыхательных путей. Гипопноэ представляет собой существенное снижение воздушного потока от 50 до 90% от исходного уровня, сочетающееся со снижением насыщения артериальной крови кислородом на 3% и более или активацией головного мозга по данным электроэнцефалографии [1].

Исходя из данных инструментального обследования, отражающих общее число эпизодов апноэ

и гипопноэ по отношению к общему времени сна (индекс апноэ/гипопноэ, ИАГ), СОАС разделяется на легкую, среднюю и тяжелую степени (ИАГ = 5–14,9; 15–29,9; 30 эпизодов в час сна и более соответственно) [1]. Кроме объективных данных, при диагностике СОАС принято учитывать и специфические жалобы пациентов: храп, пробуждение с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья, спонтанные засыпания и сонливость в течение дня.

Основным проявлением СОАС является временное закрытие верхних дыхательных путей во время вдоха на фоне сохраняющихся дыхательных усилий. В большинстве случаев это обусловлено ожирением, факторами, снижающими тонус мышц гортани (прием миорелаксантов, употребление алкоголя, курение, возрастное ослабление тонуса мышц гортани), гипертрофией небных миндалин и другими изменениями ороназальной области [1].

В последние годы появилось большое количество масштабных исследований, посвященных изучению роли СОАС в патогенезе ряда сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [3]. Изучение роли СОАС в патологии органа зрения началось совсем недавно. Доказано, что высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений имеют пациенты с СОАС средних лет, лица трудоспособного возраста. Именно у них имеется больше респираторных жалоб, и обструктивные дыхательные нарушения связаны с изменениями метаболизма (ожирение, сахарный диабет и другие патологические состояния). Мужской пол в сочетании с ожирением ассоциирован с более тяжелым течением СОАС [4].

По данным эпидемиологического исследования, выполненного на территории США, распространенность СОАС составляет 2–14% [5]. Среди пациентов с жалобами на нарушение сна СОАС выявляется в 20–90% случаев [6]. У мужчин СОАС выявляется в 3 раза чаще, чем у женщин пременопаузального возраста без ожирения. Признается, что распространенность апноэ среди женщин в менопаузе, не принимающих заместительную гормональную терапию, сходна с таковой у мужчин с аналогичным индексом массы тела (ИМТ). В целом распространенность СОАС коррелирует с возрастом и ИМТ, особенно у лиц старше 60 лет [7].

В соответствии с современными представлениями, СОАС средней и тяжелой степени может быть ассоциирован с различными сердечно-сосудистыми событиями. У пациентов с СОАС, имеющих ИАГ выше 30 эпизодов в час сна, в 50% случаев выявляются нарушения сердечного ритма [8] и в 3 раза увеличивается риск развития инсульта и смерти от сердечно-сосудистой патологии [9]. Вероятными причинами этого являются острая гипоксия и активация симпатoadренальной системы с последующим быстрым восстановлением показателей, что приводит к «реперфузионной» травме и нарушению функции эндотелия сосудов [10].

СОАС увеличивает риск развития такой офтальмологической патологии, как синдром «вялых век» (floppy eyelid syndrome), неартериитная форма передней ишемической нейрооптикопатии (НА-ПИН), окклюзия вен сетчатки (ОВС), центральная серозная хориоретинопатия и глаукома [11–13]. Масштабные исследования показывают, что у 91,5% пациентов с ОВС выявляется СОАС, при этом в 22% случаев средняя, а в 69,5% случаев — тяжелая его форма [14].

Наличие СОАС практически в 2 раза увеличивает риск развития НА-ПИН по сравнению с общей популяцией [15]. Своевременное назначение

неинвазивной респираторной поддержки пациентам с СОАС снижает риск развития сосудистых заболеваний глаз в 5 раз [16]. Распространенность СОАС среди пациентов с НА-ПИН составляет 75%, у 15,4% из них в течение ближайших 3 лет НА-ПИН развивается на парном глазу [17]. Безусловно, эти данные свидетельствуют о том, что СОАС является независимым фактором риска развития как ОВС, так и НА-ПИН.

Одной из гипотез развития ОВС на фоне СОАС является резко возникающая гипоксия с последующей быстрой вазодилатацией центральной артерии сетчатки (ЦАС). Центральная вена сетчатки (ЦВС), проходящая в толще зрительного нерва и имеющая в этой зоне плотный контакт с ЦАС, подвергается сильнейшему механическому сдавливанию как прилежащей артерией, так и тканью диска зрительного нерва (ДЗН), что приводит к повышению венозного давления и влечет за собой нарушение проницаемости сосудистой стенки и функциональной активности эндотелия с развитием локальной гиперкоагуляции, гипофибринолиза и гиперагрегации тромбоцитов [18]. Создаются условия для формирования ОВС, в ряде случаев (при средней и тяжелой формах СОАС) сопровождаемой развитием ишемии [19].

Механизм развития НА-ПИН при СОАС несколько отличается от цепи патологических событий при ОВС. Центральным звеном патогенеза данного заболевания являются падение перфузионного давления в задних коротких цилиарных артериях, снабжающих кровью головку зрительного нерва, и нарушение ауторегуляции кровотока, связанное с изменением уровня артериального давления и СОАС. Большую роль при этом играет формирующийся дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами (оксид азота и эндотелин). Считается, что снижение в крови у больных СОАС уровня кислорода приводит к дополнительному прямому повреждению глазного зрительного нерва [20]. Аналогичен и механизм развития глаукомной нейрооптикопатии [21].

С целью скрининга СОАС в настоящее время используют валидированные опросники — STOP-Bang, Эпвортскую шкалу сонливости (the Epworth Sleepiness Scale), Берлинский опросник (Berlin Questionnaire) [22, 23]. «Золотым» стандартом диагностики является полисомнография, которая со специфичностью 100% позволяет установить диагноз апноэ во время сна [24]. Для диагностики СОАС в домашних условиях разработаны респираторные (кардиореспираторные) мониторы, обеспечивающие большую доступность исследования [25]. Разрабатываются новые неинвазивные методи-

ки скрининга для выявления пациентов, находящихся в группе риска по СОАС: предлагаются системы математического анализа, основанные на оценке параметров, полученных при фоторегистрации лицевого скелета и шеи пациента [26]. В настоящее время данные методы требуют совершенствования. При ИАГ выше 15 эпизодов в час сна показано проведение CPAP-терапии (от англ. Continuous Positive Airway Pressure) — постоянной неинвазивной вентиляции верхних дыхательных путей во сне. Она обладает церебральным и кардиоваскулярным протективным эффектом. По данным ряда офтальмологов, CPAP-терапия позволяет добиться длительной стабилизации глаукомного процесса и снизить риски развития НА-ПИН на парном глазу [17].

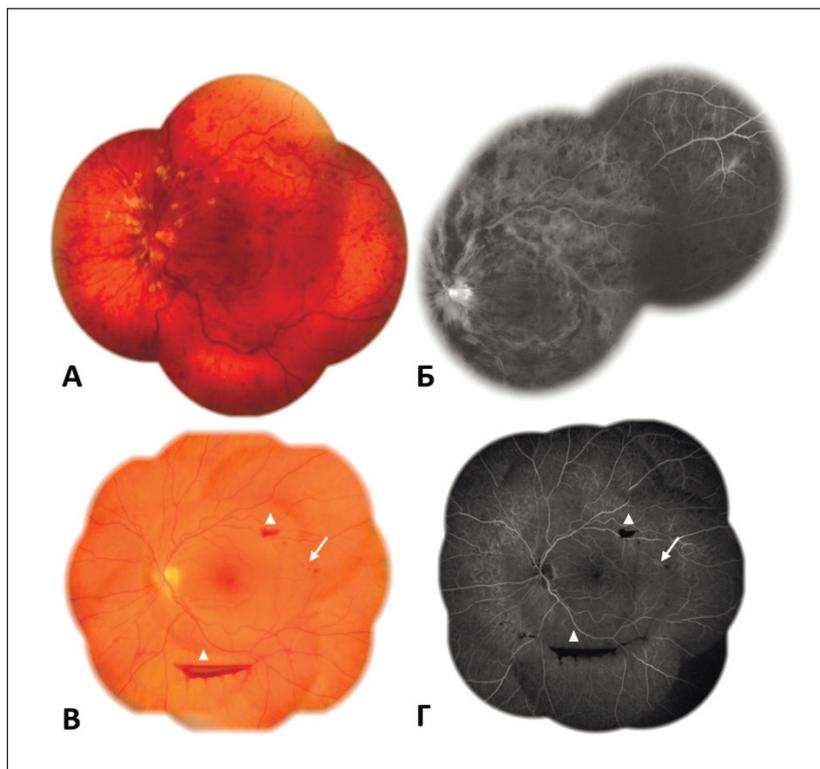
В настоящее время в нашей стране отсутствуют стандарты диагностики СОАС, в связи с этим наличие данного патологического состояния не учитывается в ходе обследования пациентов с НА-ПИН и ОВС. Вместе с тем все чаще к процессу обследования пациентов с сосудистой патологией органа зрения привлекаются врачи смежных специальностей и, в первую очередь, кардиологи и эндокринологи. Работа на стыке медицинских наук позволяет персонализировать терапию и значительно повысить ее эффективность.

В литературе не встречается описаний морфофункциональных особенностей НА-ПИН и ОВС на фоне СОАС. В электронной базе PubMed при запросе с использованием ключевых слов “nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, obstructive sleep apnea” приводятся ссылки всего на 22 статьи, а при “retinal vein occlusion, obstructive sleep apnea” — на 14 статей. Есть отдельные указания на более тяжелое течение окклюзий ветви ЦВС при СОАС [27], однако большинство исследователей связи между течением заболеваний и данными полисомнографии ни при НА-ПИН, ни при ОВС не отмечали [14]. Этот вопрос остается малоизученным. Ниже приведены клинические случаи, характеризующие особенности течения вазоокклюзирующих заболеваний органа зрения при СОАС.

Клинический случай 1

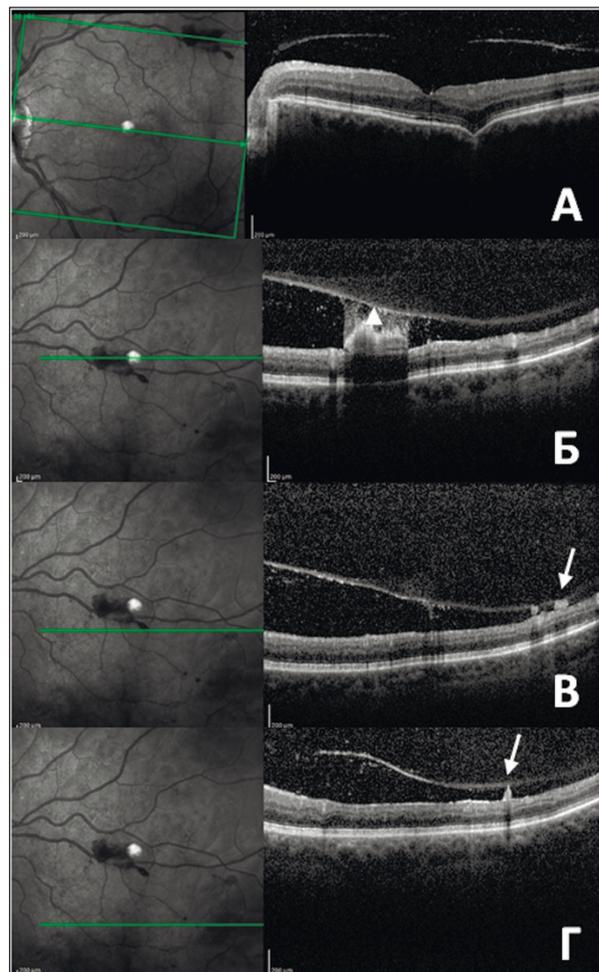
Пациент С., 64 года, обратился с жалобами на острое, безболезненное снижение зрения на левом глазу. При обследовании выявлено снижение остроты зрения до 0,1 и наличие парацентральной скотомы в поле зрения левого глаза. Биомикроскопическая картина соответствовала диагнозу «Неишемическая окклюзия ЦВС, осложненная развитием кистозного макулярного отека» (рис. 1 А, В).

Рисунок 1. Данные офтальмологического обследования пациента С., 64 года. Диагноз: неишемическая окклюзия центральной вены сетчатки левого глаза



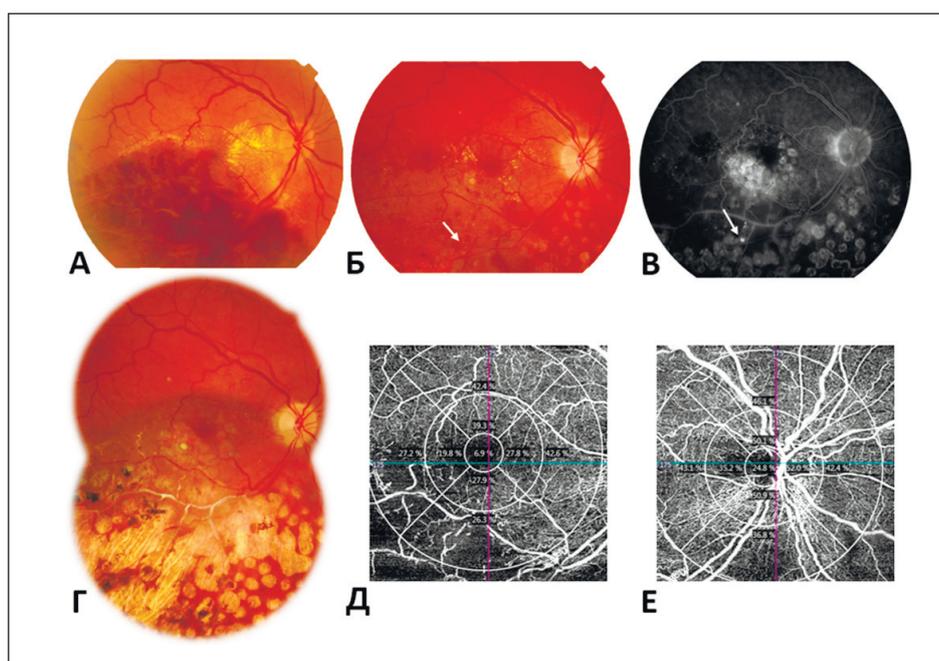
Примечание: А, В — фотографии глазного дна на 6-е сутки и спустя 5 месяцев от начала заболевания (пояснения в тексте); Б, Г — данные флюоресцентной ангиографии глазного дна на 6-е сутки и спустя 5 месяцев от начала заболевания (пояснения в тексте). Участки неоваскуляризации обозначены стрелками, а преретинальные кровоизлияния — треугольниками.

Рисунок 2. Данные оптической когерентной томографии сетчатки левого глаза пациента С., 64 года. Диагноз: постокклюзионная ретинопатия, неоваскуляризация сетчатки, осложненная преретинальными кровоизлияниями



Примечание: А — через 2 месяца от начала заболевания; Б, В, Г — через 5 месяцев от начала заболевания. Толщина сетчатки в макулярной области — 302 мкм, перифовеолярно визуализируется фокальная экскавация хориоидеи. По ходу верхне-височной сосудистой аркады — гиперрефлективные включения, экранирующие подлежащие структуры (преретинальная геморрагия указана треугольником), и ретикулярная неоваскуляризация в зоне витреоретинального контакта (указана стрелкой).

Рисунок 3. Данные офтальмологического обследования пациентки К., 62 года. Диагноз: неартериитная форма нейрооптикопатии, постокклюзионная ретинопатия, состояние после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки правого глаза (пояснения в тексте)



Примечание: А, Б, Г — фотографии глазного дна на 15-е сутки, 1 месяц и через 5 лет от начала заболевания; В — данные флюоресцентной ангиографии глазного дна через 1 месяц от начала заболевания; Д, Е — данные оптической когерентной томографии-ангиографии через 5 лет от начала заболевания (пояснения в тексте).

Диагноз подтвержден флюоресцентной ангиографией сетчатки, выявившей небольшие зоны отсутствия капиллярной перфузии на крайней периферии (площадью 43,25 мм²) (рис. 1 Б), и оптической когерентной томографией сетчатки, подтвердившей наличие кистозного макулярного отека сетчатки (толщина сетчатки в макулярной зоне 650 мкм).

Заболевание развилось на фоне ишемической болезни сердца, гипертонической болезни III стадии с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности 2-го функционального класса, СОАС средней степени тяжести (с 2016 года), по поводу которого было рекомендовано использование СРАР-терапии.

Важно отметить, что за 2 месяца до появления офтальмологических жалоб пациент самостоятельно прекратил использование неинвазивной респираторной поддержки.

Антропологические данные пациента: рост 185 см, масса тела 95 кг, ИМТ 27,94 кг/м². Окружность шеи составила 51 см, окружность талии — 102 см.

По данным полисомнографии, выполненной после развития ОВС, был подтвержден диагноз СОАС средней степени тяжести (ИАГ 19 эпизодов в час сна) с фрагментацией сна.

По результатам дуплексного сканирования сосудов шеи и головы выявлены выраженные атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий с гемодинамически незначимым стенозом в области бифуркации общей сонной артерии слева (50%).

Оценка суточного профиля артериального давления и электрокардиограммы выявила избыточное снижение артериального давления в ночные часы и выраженную брадикардию с уменьшением частоты сердечных сокращений до 38 ударов в минуту.

Традиционная терапия — интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (препарат Lucentis, NOVARTIS PHARMA AG) — позволила добиться резорбции макулярного отека и увеличения остроты зрения до 0,6. Однако в связи с сохраняющимися нестабильными показателями гемодинамики в последующие 5 месяцев постокклюзионная ретинопатия осложнилась развитием ретинальной неоваскуляризации и появлением преретинальных кровоизлияний (рис. 1 Г, рис. 2 В, Г). Площадь ишемии сетчатки увеличилась до 84,86 мм².

Течение ОВС в данном конкретном случае являлось нетипичным. У пациента имелись ишемические изменения сетчатки, однако площадь их была умеренной, а локализация — периферической. Учитывая полную резорбцию макулярного отека в ответ

на однократное интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибузумаба, концентрация фактора роста эндотелия сосудов VEGF (Vascular endothelial growth factor) в стекловидном теле была невысокой. Однако при этом развилась активная неоваскуляризация сетчатки, что характерно исключительно для ишемического типа ОВС. Развитие выраженной ишемии сетчатки при адекватном лечении глазной патологии, вероятно, связано с самостоятельной отменой пациентом СРАР-терапии. На фоне имеющихся сердечно-сосудистых факторов риска именно этот факт мог сыграть ключевую роль в развитии осложнений.

Клинический случай 2

Пациентка К., 62 года, обратилась в 2019 году с жалобами на потерю предметного зрения правого глаза. Из анамнеза известно, что в 2008 году пациентка перенесла ишемическую окклюзию нижне-височной ветви ЦВС (рис. 3 А), через год осложнившуюся ретинальной неоваскуляризацией (рис. 3 Б, В), которая потребовала выполнения панретинальной лазерной коагуляции сетчатки. При этом острота зрения правого глаза после первой сосудистой катастрофы составляла 0,1.

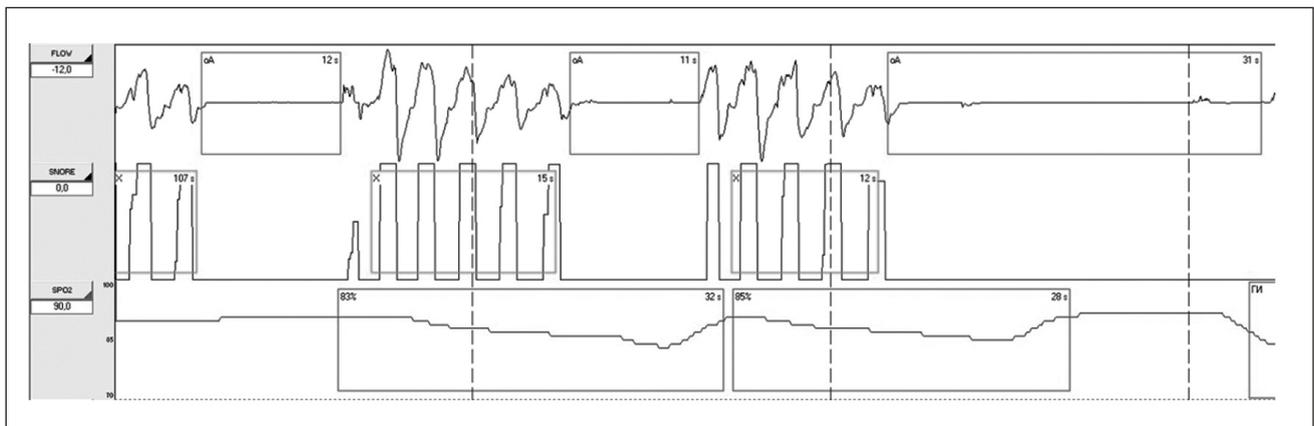
При обследовании острота зрения правого глаза составляла движение руки у лица. При офтальмоскопии обращали на себя внимание бледность, монотонность и отек ДЗН, экскавация его не определялась. Кроме этого, в нижних квадрантах глазного дна выявлялась обширная зона хориоретинальной атрофии в области выполненной ранее лазерной коагуляции сетчатки. Нижне-височная ветвь ЦВС была облитерирована. Соответствующая ветвь ЦАС имела выраженные атеросклеротические изменения (симптом «серебряной проволоки»). В макулярной области — участки деструкции пигментного эпителия сетчатки (рис. 3 Г).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) ДЗН подтвердила наличие его отека (836 мкм), а ОКТ-ангиография показала снижение плотности капиллярной сети и перфузии в области ДЗН (рис. 3 Д, Е). Данное состояние было расценено как НА-ПИН.

Заболевание развилось на фоне гипертонической болезни II стадии с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности 2-го функционального класса, 2 а стадии, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, атеросклероза аорты и брахиоцефальных артерий, СОАС средней степени тяжести, ожирения III степени.

Антропологические данные: рост 152 см, масса тела 105 кг, ИМТ 45,45 кг/м². Окружность шеи составила 54 см, окружность талии — 131 см. Резуль-

Рисунок 4. Участок записи респираторного мониторингования во время сна пациентки К., 62 года. Диагноз: синдром обструктивного апноэ во время сна средней степени тяжести



Примечание: На графике представлены 3 показателя (сверху вниз): воздушный поток, храп, кислородная сатурация. Отчетливо видно, что за периодом обструктивного апноэ следует эпизод храпа, с последующим временным снижением сатурации крови кислородом.

таты анкетирования по шкале сонливости Epworth выявили среднюю степень дневной сонливости, в связи с чем было выполнено респираторное мониторингование во время сна. ИАГ составил 18,6 в час, что соответствовало средней степени тяжести СОАС (рис. 4).

Данный клинический случай интересен тем, что у пациентки на фоне некомпенсированных гемодинамических нарушений, приведших к нарушению перфузии сетчатки и зрительного нерва в условиях выраженной гипоксии, с небольшим интервалом во времени развилось два тромбоземболических события — окклюзия ретинальных вен и НА-ПИН. Оба заболевания развились на фоне СОАС, имели тяжелое течение и неблагоприятный исход, приведший к полной утрате предметного зрения. ОВС и НА-ПИН имеют разный патогенез, однако СОАС в обоих случаях выступает как триггер, приводящий к срыву локальной ауторегуляции кровотока и наступлению необратимых последствий.

В представленных клинических случаях наличие СОАС у пациентов с тяжелым течением сосудистых заболеваний глаз вызывает большой интерес и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Пациенты с сосудистыми заболеваниями органа зрения в сочетании с СОАС находятся в группе высокого риска неоваскулярных осложнений [28–30] и рецидивов локальных тромбоземболических эпизодов, что было проиллюстрировано приведенными выше клиническими примерами.

Значительная гипоперфузия может обуславливать быстрое прогрессирование зон ишемии и являться триггером раннего неангиогенеза. Это определяет необходимость частых (ежемесячных) кон-

трольных осмотров пациентов с ОВС и НА-ПИН, сочетающихся с СОАС, а также привлечения смежных специалистов.

Адекватная антигипертензивная терапия, не потенцирующая избыточного снижения артериального давления в ночные часы, гиполипидемическая терапия, адекватная СРАР-терапия способствуют более благоприятному исходу сосудистой офтальмопатологии, уменьшая риск неоваскулярных осложнений [31].

Пациентам, предъявляющим жалобы на нарушения дыхания во сне, рекомендуется применение опросников, позволяющих оценить риск СОАС. В случае выявления высокого риска СОАС должна быть рекомендована консультация специалиста в области медицины сна с выполнением исследования дыхания во сне и назначением патогенетического лечения СОАС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597–619. doi:10.5664/jcsm.2172
2. Пальман А. Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней. Под ред. А. И. Синопальникова. М., 2007. 77 с. [Palman AD. Sleep apnea syndrome in the clinic of internal diseases. Edited by A. I. Sinopalnikov. M., 2007. 77 p. In Russian].
3. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47–112. doi:10.1152/physrev.00043.2008

4. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Res.* 2000;8(9):632–637. doi:10.1038/oby.2000.81
5. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Am Fam Physician.* 2016;94(5):355–360.
6. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *J Am Med Assoc.* 2013;310(7):731–741. doi:10.1001/jama.2013.276185
7. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic: obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):ITC1–15. doi:10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005
8. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 1983;52(5):490–494. doi:10.1016/0002-9149(83)90013-9
9. Young T, Finn L, Peppard PE. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071–1078. doi:10.5665/sleep/31.8.1071
10. Волов Н. А., Шайдук О. Ю., Таратухин Е. О. Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал.* 2008;71(3):65–70. doi.org/10.15829/1560-4071-2008-3-65-70 [Volov NA, Shaydyuk OY, Taratukhin EO. Sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors. *Russ J Cardiol.* 2008;71(3):65–70. doi.org/10.15829/1560-4071-2008-3-65-70. In Russian].
11. Huon L, Liu SY, Camacho M, Guilleminault C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1145–1154. doi:10.1007/s11325-016-1358-4
12. Fraser CL. Obstructive sleep apnea and optic neuropathy. Is there a link? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):465–470. doi:10.1007/s11910-014-0465-5
13. Chou K, Huang C, Tsai D, Chen Y, Perng D, Shiao GM et al. Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion: a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(1):200–205. doi:10.1016/j.ajo.2012.01.011
14. Agard E, Chebab HE, Vie A, Voirin N, Coste O, Dot C. Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea: a series of 114 patients. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):919–925. doi:10.1111/aos.13798
15. Sun MH, Liao YJ, Lin CC, Chiang RP, Wei JC. Association between obstructive sleep apnea and optic neuropathy: a Taiwanese population-based cohort study. *Eye (Lond).* 2018;32(8):1353–1358. doi:10.1038/s41433-018-0088-1
16. Gaier ED, Torun N. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):498–504. doi:10.1097/ICU.0000000000000318
17. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, Tamisier R, Levy P, Romanet JP et al. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):797–804. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0893
18. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia-influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens.* 1997;15(12Pt2):1593–1603. doi:10.1097/00004872-199715120-00060
19. Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Gottlieb DJ et al. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res.* 2013;22(4):443–451. doi:10.1111/jsr.12026
20. Wong B, Fraser CL. Obstructive sleep apnea in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(3):370–379. doi:10.1097/WNO.0000000000000728
21. Ohana EB, Blumen MB, Bluwol E, Derri M, Chabolle F, Nordmann JP. Primary open angle glaucoma and snoring: prevalence of OSAS. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010;127(5):159–164. doi:10.1016/j.anorl.2010.07.003
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–545 [Electronic resource]. URL: <https://nasemso.org/wp-content/uploads/neuro-epworthsleepscale.pdf>
23. [Electronic resource]. URL: <https://www.sleepapnea.org/wp-content/uploads/2017/02/berlin-questionnaire.pdf>
24. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate metaanalysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57–70. doi:10.1016/j.smrv.2016.10.004
25. Kim RD, Kapur VK, Redline-Bruch J, Rueschman M, Auckley DH, Bena RM et al. An economic evaluation of home versus laboratory-based diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2015;38(7):1027–1037. doi:10.5665/sleep.4804
26. Lee RWW, Petocz P, Prvan T, Chan ASL, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep.* 2009;32(1):46–52. doi:10.5665/sleep/32.1.46
27. Kwon HJ, Kang EC, Lee J, Han J, Song WK. Obstructive sleep apnea in patients with branch retinal vein occlusion: A Preliminary Study. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(2):121–126. doi:10.3341/kjo.2016.30.2.121
28. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(12):1644–1650. doi:10.1001/archophth.120.12.1644
29. Zhang XB, Jiang XT, Cai FR, Zeng HQ, Du YP. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):661–670. doi:10.1007/s00405-016-4102-6
30. Choi JB, Loreda JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath.* 2006;10(3):155–160. doi:10.1007/s11325-006-0064-z
31. Qi JC, Zhang L, Li H, Zeng H, Ye Y, Wang T et al. Impact of continuous positive airway pressure on vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019;23(1):5–12. doi:10.1007/s11325-018-1660-4
32. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597–619.

Информация об авторах

Астахов Юрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: astakhov73@mail.ru;

Тулцева Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии. ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: tultceva@yandex.ru;

Титаренко Александра Ивановна — аспирантка кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru;

Астахов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: astakhov73@mail.ru;

Антонов Владимир Александрович — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: antonov@alborada.fi;

Ионин Валерий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Овнаниян Андроник Юраевич — врач-офтальмолог кафедры офтальмологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: ovnanyan@yandex.ru;

Новиков Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: serg2705@yandex.ru.

Author information

Yury S. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, Pavlov University, e-mail: astakhov73@mail.ru;

Svetlana N. Tultseva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, Pavlov University, e-mail: tultseva@yandex.ru;

Aleksandra I. Titarenko, MD, Post-Graduate Student, Ophthalmology Department, Pavlov University, e-mail: aleksandra-titarenko@yandex.ru;

Sergei Yu. Astakhov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Ophthalmology, Pavlov University, e-mail: astakhov73@mail.ru;

Vladimir A. Antonov, MD, Post-Graduate Student, Ophthalmology Department, Pavlov University, e-mail: antonov@alborada.fi;

Valeriy A. Ionin, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases #2, Pavlov University, e-mail: ionin.v.a@gmail.com;

Andronik Yu. Ovnanyan, MD, Ophthalmologist, Department of Ophthalmology, Pavlov University, e-mail: ovnanyan@yandex.ru;

Sergey A. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Ophthalmology Department, Pavlov University, e-mail: serg2705@yandex.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.379-008.64

Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа

А. А. Васильева, А. Ю. Бабенко,
Д. А. Лебедев, Я. А. Колчанова, Е. Р. Главатских,
М. А. Бояринова, А. С. Алиева, Е. В. Карелкина,
О. М. Моисеева, А. О. Конради
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Васильева Анастасия Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilleva_aa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.10.19 и принята к печати 22.11.19.

Резюме

Цель исследования — изучить влияние терапии эмпаглифлозином и вилдаглиптином в течение 24 недель на параметры эндотелиальной функции и сосудистой жесткости у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) без предшествующих сердечно-сосудистых событий. **Материалы и методы.** Обследовано 34 больных СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий, которым инициирована терапия эмпаглифлозином, и 11 больных СД2, которые получали вилдаглиптин. Исходно и через 24 недели терапии проводилась оценка антропометрических параметров, индекса реактивной гиперемии (RH) для оценки эндотелиальной функции, сосудистой жесткости, параметров центрального давления, ультразвукового исследования сонных артерий, а также оценка индекса массы миокарда левого желудочка методом эхокардиографии. Проведена оценка влияния эмпаглифлозина и вилдаглиптина на динамику структурно-функциональных параметров сосудистой стенки. **Результаты.** Через 24 недели терапии сахароснижающими препаратами отмечено статистически значимое увеличение RH в группе эмпаглифлозина ($p < 0,05$) в отличие от группы вилдаглиптина. **Заключение.** Эмпаглифлозин обладает специфической способностью улучшать эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, вилдаглиптин, эндотелиальная функция, сосудистая жесткость, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Васильева А. А., Бабенко А. Ю., Лебедев Д. А., Колчанова Я. А., Главатских Е. Р., Бояринова М. А., Алиева А. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Конради А. О. Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):622–629. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-622-629

Effects of empagliflozin and vildagliptin on structural and functional parameters in patients with type 2 diabetes

A. A. Vasileva, A. Yu. Babenko,
D. A. Lebedev, Ya. A. Kolchanova, E. R. Glavatskikh,
M. A. Boyarinova, A. S. Alieva, E. V. Karelkina,
O. M. Moiseeva, A. O. Konradi
Almazov National Medical Research Centre

Corresponding author:

Anastasia A. Vasileva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: vasileva_aa@almazovcentre.ru

Received 22 October 2019;
accepted 22 November 2019.

Abstract

Objective. To study the effect of empagliflozin and vildagliptin therapy on endothelial function and arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus (2DM) patients without previous cardiovascular events. **Design and methods.** We studied 34 patients with type 2DM without previous cardiovascular events, which initiated therapy with empagliflozin and 11 patients with type 2DM who received vildagliptin. At baseline and 24 weeks after the treatment, we assessed anthropometric parameters, endothelial function, arterial stiffness, central pressure parameters. We also performed ultrasound examination of the carotid arteries and echocardiography for evaluation of the left ventricular myocardial mass index. The effect of empagliflozin and vildagliptin on the structural and functional parameters of vascular wall was assessed. **Results.** Empagliflozin unlike vildagliptin treatment significantly improved endothelial function after 24 weeks of treatment ($p < 0,05$). **Conclusions.** Empagliflozin seems to possess a specific capacity to improve endothelial function.

Key words: empagliflozin, vildagliptin, endothelial function, arterial stiffness, type 2 diabetes mellitus

For citation: Vasileva AA, Babenko AY, Lebedev DA, Kolchanova YA, Glavatskikh ER, Boyarinova MA, Alieva AS, Karelkina EV, Moiseeva OM, Konradi AO. Effects of empagliflozin and vildagliptin on structural and functional parameters in patients with type 2 diabetes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):622–629. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-622-629

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. Риск ССЗ у пациентов с СД2 в два раза выше, чем у пациентов без СД, и по оценкам различных авторов на долю СД2 приходится до 10–12% всех случаев смерти от заболеваний сердца и сосудов [2]. Особое значение придается изменениям сосудов микроциркуляторного русла, приводящих к развитию макрососудистых осложнений.

Механизмы, посредством которых СД2 нарушает функциональное состояние артерий и артериол, достаточно хорошо изучены. В первую очередь, при СД2 происходят структурно-функциональные

изменения сосудистой стенки, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции и повышением сосудистой жесткости. Эти изменения возникают опосредованно за счет активации процессов воспаления, окислительного стресса и гликозилирования белков [3]. На сегодняшний день эндотелиальная дисфункция и повышенная сосудистая жесткость — общепризнанные предикторы сердечно-сосудистых событий [4–6]. В связи с этим они могут рассматриваться в качестве мишеней для терапевтического воздействия, направленного на уменьшение сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2.

В настоящее время активно изучается влияние различных групп сахароснижающих препаратов

на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки.

Так, имеются данные, позволяющие предполагать, что вилдаглиптин, селективно ингибирующий фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), улучшает функцию эндотелия у больных СД2 [7]. Кроме того, ингибирование ДПП-4 на поверхности эндотелия может снижать тонус сосудов [8]. Некоторые клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов ДПП-4 на уровень артериального давления (АД) [7, 9–11]. С участием этих механизмов связывают потенциальные возможности ингибиторов ДПП-4 снижать риск ССЗ у пациентов с СД2.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME (исследование события сердечно-сосудистого исхода эмпаглифлозина у пациентов с СД2) лечение селективным ингибитором натриево-глюкозного ко-транспортера 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) эмпаглифлозином уменьшало первичную комбинированную сердечно-сосудистую конечную точку, а также вторичные конечные точки: сердечно-сосудистую заболеваемость, общую смертность, развитие и прогрессирование патологии почек, госпитализации вследствие развития и/или прогрессирования сердечной недостаточности [12]. Однако основные патофизиологические механизмы реализации подобных клинических эффектов в настоящее время находятся на стадии активного обсуждения [7].

Оценка влияния терапии эмпаглифлозином и вилдаглиптином на параметры эндотелиальной функции и сосудистой жесткости послужила целью данного наблюдательного исследования, проводимого в рамках реальной клинической практики.

Материалы и методы

Обследовано 34 пациента с СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий, которым инициирована терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут и 11 больных СД2, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг/сут. Все больные отвечали следующим критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с СД2.
2. Нецелевой гликированный гемоглобин, требующий интенсификации лечения.
3. Интенсификация лечения СД2 либо эмпаглифлозином, либо вилдаглиптином.
4. Отсутствие противопоказаний к терапии эмпаглифлозином или вилдаглиптином.
5. Стабильная терапия метформинем, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами в течение 3 месяцев до включения.

6. Отсутствие сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

7. Отсутствие заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз) и хронической болезни почек, требующей заместительной терапии.

8. Отсутствие лечения препаратами для снижения массы тела в последние 3 месяца или любыми другими препаратами, которые могут привести к изменению массы тела.

Пациентам проводилось определение уровня гликированного гемоглобина, липидов, изменение окружности талии, индекса массы тела и расчет индекса SCORE. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений проводилось с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 10-минутного отдыха, на правой руке, три раза с интервалом 2 минуты и расчетом среднего АД по данным двух последних измерений.

Исследование эндотелиальной функции проводилось на аппарате EndoPat 2000 (Itamar Medical, Израиль). Положение пациента во время исследования — лежа на спине, на предплечье накладывалась манжета тонометра, на указательные (чаще) пальцы левой и правой рук накладывались датчики (по 1 датчику на каждую руку). Исследование состояло из трех этапов: преокклюзия, окклюзия и постокклюзия, длительность каждого из них составляла в среднем 5 минут. Непосредственно перед началом исследования автоматически нагнетался воздух в датчики, расположенные на пальцах, одновременно производился контроль качества измерителей. Первые 5 минут проводилась запись исходного состояния периферического артериального тонуса, затем нагнетался воздух в манжету на предплечье и поддерживался на уровне, превышающем исходное систолическое АД на 50 мм рт. ст., но не более 200 мм рт. ст. Во время второй фазы исследования записывалась кривая тонуса артерии в состоянии окклюзии. Третья фаза заключалась в записи кривой артериального тонуса после окклюзии. По завершении исследования производился автоматический анализ с предоставлением результатов индекса реактивной гиперемии (RHI). Значение уровня RHI менее 1,6 свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия и более высоком сердечно-сосудистом риске.

Для оценки жесткости сосудистой стенки был использован метод сфигмографии (аппарат SphygmoCor, Австралия). За 3 часа до исследования исключалось употребление кофе и табачных изделий, также перед исследованием пациент находился в состоянии покоя в течение 15 минут. За норму

принимался показатель менее 10 м/с, в соответствии с рекомендациями согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [13].

Для исследования показателей центрального давления датчик прикладывали к лучевой артерии в месте более отчетливой пульсации, в течение 11 секунд необходимо было провести регистрацию волны качественной формы. С помощью данного метода в нашем исследовании изучались такие показатели, как пульсовое давление, индекс аугментации, центральное систолическое давление в аорте, среднее систолическое давление в аорте.

С целью оценки морфологии сонных артерий, в том числе выявления признаков атеросклеротического поражения и расчета толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, выполнялось ультразвуковое исследование на аппарате MySono U6 (Samsung Medison). Исследование проводилось в положении лежа на спине. Согласно стандартному протоколу, выполнялись билатеральные измерения на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех

позициях (передней, средней и задней). Все измерения производились в конце диастолы. Согласно методике Р. Pignoli (1988) [14] и J. T. Salonen (1993) [15], толщина интима-медиа определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией артерии. Затем рассчитывали среднюю ТИМ с обеих сторон как среднее арифметическое из трех измерений. В дополнение к измерению ТИМ оценивали наличие атеросклеротических бляшек, а также степени стенозирования и окклюзии. ТИМ более 0,9 см, но менее 1,3 см расценивалась как утолщение ТИМ, наличие атеросклеротической бляшки выявлялось при локальном утолщении ТИМ $\geq 1,3$ см.

Определение индекса массы миокарда левого желудочка осуществлялось с помощью эхокардиографии способом на аппарате Vivid 7 (GE, США) с использованием датчика 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Все измерения осуществлялись на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

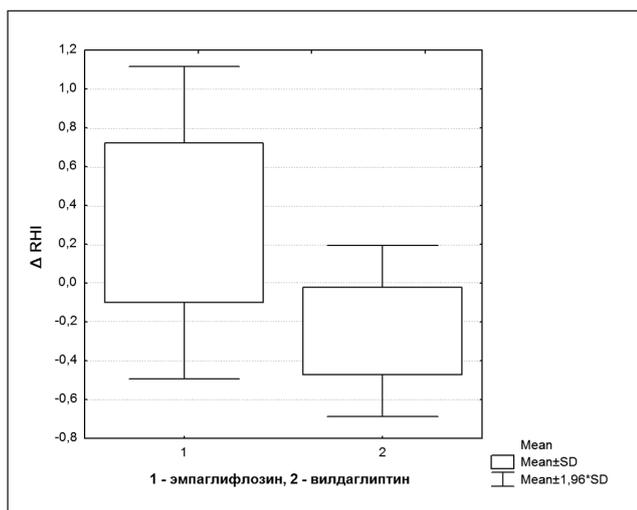
Показатель	Эмпаглифлозин (n = 34)	Вилдаглиптин (n = 11)	Значимость различий, p
Возраст, годы	54,94 ± 8,93 (40–70)	54,78 ± 11,64 (42–71)	> 0,05
SCORE, %	2,43 ± 1,85	3,56 ± 1,05	> 0,05
HbA1c, %	8,65 ± 1,27	9,10 ± 1,33	> 0,05
ОХ, ммоль/л	4,03 ± 1,38	3,69 ± 0,66	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,25	1,14 ± 0,20	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,01 ± 1,19	2,14 ± 0,63	> 0,05
ИМТ, кг/м ²	33,97 ± 6,33	31,85 ± 7,40	> 0,05
ОТ, см	111,29 ± 12,60	103,67 ± 13,70	> 0,05
Офисное САД, мм рт. ст.	129,09 ± 17,51	137,89 ± 18,24	> 0,05
Офисное ДАД, мм рт. ст.	78,41 ± 11,63	77,22 ± 8,48	> 0,05
Центральное АД, мм рт. ст.	108,71 ± 11,72	118,00 ± 26,29	> 0,05
Центральное среднее АД, мм рт. ст.	92,16 ± 10,41	97,90 ± 11,12	> 0,05
ПД, мм рт. ст.	30,24 ± 10,47	46,25 ± 23,49	0,033
Ах ао, %	6,10 ± 5,96	13,75 ± 11,84	> 0,05
ТИМ ср, мм	0,73 ± 0,20	0,59 ± 0,15	> 0,05
СПВ, м/с	9,37 ± 1,89	10,42 ± 3,69	> 0,05
RHI	1,60 ± 0,93	1,54 ± 0,22	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	122,36 ± 32,46	115,13 ± 29,80	> 0,05
Терапия статинами, n (%)	79,41	90,91	

Примечание: SCORE — риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний; HbA1c — гликированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ПД — пульсовое давление; Ах ао — аортальный индекс аугментации; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; СПВ — скорость пульсовой волны; RHI — индекс реактивной гиперемии; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 10.0, с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При описании параметрических данных значения указаны в виде $M \pm SD$. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при отличном от нормального распределении показателя использовался критерий Манна–Уитни. Для поиска взаимосвязей между признаками использовали корреляционный анализ с применением непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляции считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Рисунок. Динамика индекса реактивной гиперемии на фоне терапии эмпаглифлозином



Примечание: RHI (reactive hyperemia index) — индекс реактивной гиперемии.

Результаты

В исследование включено 45 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет. Основные показатели, характеризующие выборку, представлены в таблице. Пациенты в обеих группах не отличались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, индексу массы тела, окружности талии и индексу SCORE. Следует отметить, что все пациенты находились на оптимальной антигипертензивной и гиполипидемической терапии с достижением целевых уровней артериального давления и липидов.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов. Через 24 недели терапии сахароснижающими препаратами отмечено статистически значимое увеличение RHI в группе эмпаглифлозина ($p = 0,03$), в отличие от группы видаглиптина (табл. 2, рис.).

При проведении корреляционного анализа не выявлено связи изменений RHI с возрастом, уровнем гликированного гемоглобина, индексом массы тела, SCORE, систолическим АД, скоростью пульсовой волны ($p > 0,05$), что также свидетельствует об отсутствии влияния гемодинамических показателей на улучшение эндотелиальной функции при приеме эмпаглифлозина.

Обсуждение

Большинство сердечно-сосудистых осложнений при СД2 связаны с повреждением эндотелия как основы формирования провоспалительных, протромботических условий и ускорения процессов атерогенеза [16]. Эффективность применения сахароснижающей терапии в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза наглядно продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях SAVOR-TIMI-53, EXAMINE, TECOS, EMPA-REG OUTCOME на примере пациентов высокого риска

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ 24-НЕДЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И ВИДАГЛИПТИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

	Δ на фоне 24-недельной терапии эмпаглифлозином	Δ на фоне терапии видаглиптином	Значимость различий, p
Δ HbA1c	1,16 ± 1,72	1,22 ± 0,53	> 0,05
Δ ИМТ	0,64 ± 1,79	0,26 ± 1,17	> 0,05
Δ САД	6,17 ± 13,09	8,83 ± 14,05	> 0,05
Δ СПВ	-0,15 ± 2,10	-0,60 ± 1,80	> 0,05
Δ ТИМ	-0,05 ± 0,26	-0,03 ± 0,09	> 0,05
Δ RHI	0,31 ± 0,41	-0,25 ± 0,22	0,049
Δ ИММЛЖ	13,95 ± 28,19	7,17 ± 8,79	> 0,05

Примечание: HbA1c — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; СПВ — скорость пульсовой волны; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; RHI — индекс реактивной гиперемии; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка. Данные представлены в виде $\Delta \pm SD$.

[17–20]. В то же время ее влияние на развитие сердечной недостаточности мало изучено. В частности, требует дальнейшего исследования механизм действия ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина, продемонстрировавшего снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 38% у больных СД2.

В недавних исследованиях были выявлены благоприятные сосудистые эффекты эмпаглифлозина. В частности, показано, что эмпаглифлозин уменьшает сосудистую жесткость, а также показатели центрального давления [21], при этом действие эмпаглифлозина связывают с противовоспалительными механизмами препарата. Кроме того, продемонстрировано, что снижение сосудистой жесткости на фоне терапии эмпаглифлозином у больных сахарным диабетом 1-го типа не связано с гипогликемическим эффектом. В то же время отмечено, что эмпаглифлозин наряду с метформином улучшает сосудодвигательную функцию эндотелия [21].

Результаты данного исследования показали, что эмпаглифлозин обладает специфической способностью улучшать эндотелиальную функцию, причем его эффект не зависит от уровня систолического АД. Нельзя исключить и потенцирующий эффект метформина, который принимали пациенты в нашем исследовании. В рамках настоящего исследования мы не получили подтверждения способности эмпаглифлозина снижать сосудистую жесткость, что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

Ранее показано, что эмпаглифлозин может оказывать положительное влияние на показатели центрального давления, значительно снижая центральное систолическое АД [22]. Вероятнее всего, отсутствие данных, подтверждающих благоприятный эффект эмпаглифлозина на АД в нашем исследовании, связано с тем, что пациенты получали оптимальную антигипертензивную терапию и имели нормальный уровень АД.

Возможности ингибиторов ДПП-4 в отношении улучшения эндотелиальной функции продемонстрированы в клинических испытаниях. Было показано, что у пациентов с имеющимися ССЗ ситаглиптин может улучшать эндотелиальную функцию наряду со снижением уровня маркеров воспаления [23, 24]. Тем не менее ингибиторы ДПП-4 не снижали риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [25–27]. Непосредственное влияние ситаглиптина на атеросклероз изучено в исследовании PROLOGUE, в котором препарат не продемонстрировал замедления прогрессирования атеросклероза [28]. В исследовании SAIS1 у пациентов без ССЗ ситаглиптин

аналогично предыдущим исследованиям снижал уровень маркеров воспаления, но не улучшал эндотелиальную функцию [29].

Имеются данные, позволяющие предполагать, что вилдаглиптин усиливает вазодилаторный ответ в сосудистом русле в ответ на введение ацетилхолина у больных СД2 [30]. В то же время при изучении способности вилдаглиптина улучшать эндотелиальную функцию и снижать сосудистую жесткость с использованием методики Endo-PAT 2000 не выявлено существенного влияния вилдаглиптина на функцию эндотелия и сосудистую жесткость, что аналогично результатам, полученным в нашем исследовании [31]. Кроме того, в сочетании с метформином вилдаглиптин не оказывал влияния на эндотелиальную функцию [32]. Таким образом, анализируя предыдущие исследования, можно предположить, что улучшение эндотелиальной функции на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 можно ожидать у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий.

Выводы

Улучшение сосудистой функции на фоне приема эмпаглифлозина в сравнении с вилдаглиптином у больных СД2 без предшествующих сердечно-сосудистых событий может рассматриваться как один из факторов, лежащих в основе кардиопротективного действия эмпаглифлозина. Не выявлено влияния вилдаглиптина на параметры сосудистой жесткости и эндотелиальной функции.

Финансирование / Financial support

Источник финансирования: грант Российского научного фонда № 17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков». / The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation, project № 17-75-30052.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S1–93.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215–2222.
3. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Prevention of vascular complications in diabetes mellitus patients: focus on the arterial

wall. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;17(1):6–15. doi:10.2174/1570161116666180206113755

4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.

5. Nilsson P, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517–1526.

6. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systematic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291–303.

7. Van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072–2077.

8. Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, Maiseyu A, Ying Z, Racoma I et al. Acute DPP-4 inhibition modulates tone through GLP-1 independent pathways. *Vascular Pharmacol*. 2011;55(1–3):111–117.

9. Schmieder R, Raff U, Schmidt S, Kistner I, Friedrich S, Bramlage P et al. Effects of the DPP-4 inhibitor saxagliptin on early vascular changes in the retinal and systemic circulation. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl.1):607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs307.P607>

10. Koren S, Shemesh-Bar L, Tirosh A, Peleg RK, Berman S, Hamad RA et al. The effect of sitagliptin versus glibenclamide on arterial stiffness, blood pressure, lipids, and inflammation in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(7):561–567.

11. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, D'Angelo A, Cicero AF et al. Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: a 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(18):2581–2591.

12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128.

13. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;115(2):4–19. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].

14. Pignoli P, Longo T. Evaluation of atherosclerosis with B-mode ultrasound imaging. *J Nucl Med Allied Sci*. 1988;32(3):166–173.

15. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3, Suppl.):1156–1165.

16. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tzeravini E, Tsilingiris D, Paschou SA, Siasos G et al. Endothelium as a therapeutic target in diabetes mellitus: from basic mechanisms to clinical practice. *Curr Med Chem*. 2019. doi:10.2174/0929867326666190119154152

17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.

18. White WB., Bakris GL., Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P et al, Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care in patients with

type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:620–626

19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352.

20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

21. Lunder M, Janić M, Japelj M, Juretič A, Janež A, Šabovič M. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):153. doi:10.1186/s12933-018-0797-6

22. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44. doi:10.1186/s12933-019-0839-8

23. Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, Ikeda T, Kirinoki-Ichikawa S, Tanaka K et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1364–1370. doi:10.3346/jkms.2012.27.11.1364

24. Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, Iwashita S, Kurokawa H, Ohba K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J*. 2013;77(5):1337–1344.

25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684

26. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889

27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(6):232–242. doi:10.1056/NEJMoa1501352

28. Oyama J, Murohara T, Kitakaze M, Ishizu T, Sato Y, Kitagawa K, PROLOGUE Study Investigators. The effect of sitagliptin on carotid artery atherosclerosis in type 2 diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002051. doi:10.1371/journal.pmed.1002051

29. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, Oba K, Tsutsui H, Inoue A, SAIS Study Group. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). *PLoS One*. 2016;11(10):e0164255. doi:10.1371/journal.pone.0164255

30. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072–2077. doi:10.2337/dc10-2421

31. Cosentino-Martin LN, Giollo-Júnior LT, Fernandes LAB, Cesarino CB, Nakazonek MA, de Nassau Machado M et al. Effect of vildagliptin versus glibenclamide on endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and hypertension: A randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 2018;55(12):1237–1245.

32. Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, Ono K, Nomoto H, Miya A et al. The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: a

randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3). *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):125. doi:10.1186/s12933-017-0607-6

Информация об авторах

Васильева Анастасия Алексеевна — аспирантка кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лебедев Денис Андреевич — младший научный сотрудник НИЛ диabetологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колчанова Яна Андреевна — ординатор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Главатских Екатерина Руслановна — ординатор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, директор Института сердца и сосудов, главный научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Anastasia A. Vasilieva, MD, PhD Student, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Center;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Denis A. Lebedev, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Yana A. Kolchanova, MD, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina R. Glavatskikh, MD, Research Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Laboratory for Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of the Heart and Vessels, Leading Researcher, Research Department for Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director General on Science, Almazov National Medical Research Centre.

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

Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах

Е. А. Добрева, Е. Е. Бибик,
А. К. Еремкина, О. Ю. Реброва,
Л. В. Никанкина, Н. М. Малышева, Н. Г. Мокрышева
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:
Бибик Екатерина Евгеньевна,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва,
Россия, 117036.
Тел.: +7(495)600-00-63.
E-mail: bibikaterina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
22.05.19 и принята к печати 08.08.19.

Резюме

Все больше данных свидетельствует о наличии взаимосвязи между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и параметрами кальциевого обмена. Вероятно, субклинические изменения активности отдельных компонентов РААС могут являться предикторами поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). **Цель исследования** — изучить активность компонентов РААС и параметры кальциевого обмена у пациентов с манифестным ПГПТ и нормотонией в до- и раннем послеоперационном периодах. **Материалы и методы.** Проведено проспективное несравнительное исследование 35 пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний и значимых факторов риска их развития, а также на фоне отсутствия приема препаратов, влияющих на кальциевый обмен и РААС. Всем пациентам на дооперационном этапе и на третьи сутки после паратиреоидэктомии были исследованы основные биохимические и гормональные показатели кальциевого обмена, а также параметры РААС. **Результаты.** У пациентов с ПГПТ и нормотонией корреляций уровней паратгормона и сывороточного кальция с показателями РААС как в до-, так и в послеоперационном периоде не выявлено, однако на 3-и сутки после успешной паратиреоидэктомии продемонстрировано снижение концентрации альдостерона сыворотки ($p = 0,004$). **Заключение.** Для уточнения взаимосвязей компонентов кальциевого обмена и РААС и выявления возможных предикторов развития сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ необходимо проведение дальнейших крупных исследований с продолжительным периодом наблюдения пациентов.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, нарушение кальциевого обмена, артериальная гипертензия, нормотония, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, альдостерон

Для цитирования: Добрева Е. А., Бибик Е. Е., Еремкина А. К., Реброва О. Ю., Никанкина Л. В., Малышева Н. М., Мокрышева Н. Г. Взаимосвязь показателей кальциевого обмена и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при первичном гиперпаратиреозе в до- и раннем послеоперационном периодах. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):630–638. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638

Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods

E. A. Dobreva, E. E. Bibik,
A. K. Eremkina, O. Yu. Rebrova,
L. V. Nikankina, N. M. Malysheva, N. G. Mokrysheva
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author:
Ekaterina E. Bibik,
Endocrinology Research Centre,
11 Dmitry Ulyanov street, Moscow,
Russia 117036.
Phone: +7(495)600-00-63.
E-mail: bibikaterina@mail.ru

Received 22 May 2019;
accepted 8 August 2019.

Abstract

Background. Increasing evidence suggests a relationship between the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and parameters of calcium metabolism. Probably subclinical changes of the RAAS components activity could be predictors of cardiovascular pathology in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). **Objective.** To study the activity of the RAAS components and parameters of calcium metabolism in normotensive patients with symptomatic PHPT in the pre- and early postoperative periods. **Design and methods.** We performed a prospective non-comparative study of 35 patients with confirmed PHPT without concomitant cardiovascular diseases and their traditional risk factors. Patients who took drugs affecting calcium metabolism and RAAS were also excluded. In all patients we assessed the main biochemical and hormonal parameters of calcium metabolism and RAAS preoperatively and 3 days after parathyroidectomy. **Results.** Normotensive patients with PHPT did not show any correlations of parathyroid hormone and serum calcium levels with RAAS components either before surgery or in early postoperative period, however, a significant decrease in serum aldosterone level was observed 3 days after successful parathyroidectomy ($p = 0,004$). **Conclusions.** Further investigation is required to clarify the relationship between calcium metabolism and the RAAS and to identify possible predictors of cardiovascular pathology in PHPT.

Key words: primary hyperparathyroidism, calcium metabolism disorders, hypertension, normotension, renin-angiotensin system, aldosterone

For citation: Dobreva EA, Bibik EE, Eremkina AK, Rebrova OYu, Nikankina LV, Malysheva NM, Mokrysheva NG. Correlations between parameters of calcium metabolism and renin-angiotensin-aldosterone system in patients with primary hyperparathyroidism in the pre- and early postoperative periods. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):630-638. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-630-638

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). К классическим проявлениям заболевания относятся поражения скелета, почек и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ПГПТ также сопряжен с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается в качестве одного из наиболее частых кардиоваскулярных проявлений ПГПТ. Распространенность АГ среди пациентов с ПГПТ по данным различных исследований варьирует в пределах 40–65%, что значимо выше, чем в общей популяции [3]. Несмотря на высокую распространенность, в настоящее время наличие повышенного артериального давления (АД) не является показанием к хирургическому лечению, поскольку вопрос о влиянии паратиреоидэктомии на АГ остается спорным.

Патогенетические механизмы повышения АД на фоне ПГПТ остаются до конца неизвестными. Рассматривается роль избыточной активности симпатической нервной системы, повышения чувствительности сердца и сосудистой стенки к воздействию вазопрессорных агентов, а также роль эндотелиальной дисфункции, нарушения работы почек [4–13]. Кроме того, в последние годы активно изучается взаимосвязь между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и системой, регулирующей костно-минеральный обмен [14–18]. Предполагается, что гиперпаратиреоз и гиперальдостеронизм потенцируют патологические эффекты друг друга на сердечно-сосудистую систему [19–23], что может рассматриваться в качестве одной из основных теорий развития АГ при ПГПТ.

Физиологическая взаимосвязь различных компонентов РААС и ПТГ изучалась несколькими научными группами. В ряде исследований у здоровых добровольцев продемонстрировано дозозависимое повышение уровня ПТГ в ответ на экзогенное введение ангиотензина II. Помимо этого, назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) приводило к значимому снижению уровня ПТГ [24, 25]. Результаты последующих крупных наблюдательных эпидемиологических исследований подтверждают описанные ассоциации между компонентами РААС и ПТГ [26, 27]. Однако у пациентов с ПГПТ при приеме различных препаратов, влияющих на активность РААС, получены противो-

речивые результаты в отношении изменения уровня ПТГ [28, 29].

Имеются данные о прямом воздействии ПТГ на активность РААС [14, 30]. Показано, что *in vitro* он усиливает секрецию альдостерона путем воздействия на специфические рецепторы ПТГ клеток клубочковой зоны коры надпочечников [31, 32]. Аналогичная стимуляция выработки ренина *in vitro* описана при введении рекомбинантного ПТГ [33, 34]. В нескольких зарубежных работах на малых выборках пациентов с ПГПТ изучались корреляции показателей кальциевого обмена и ПТГ с компонентами РААС как до, так и после проведения паратиреоидэктомии, однако результаты остаются неоднозначными [35–38]. Возможно, субклинические изменения активности отдельных компонентов РААС при ПГПТ могут являться предикторами развития АГ и поражения сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов.

Цель исследования — изучить активность компонентов РААС и параметры кальциевого обмена у пациентов с манифестным ПГПТ и нормотонией в до- и раннем послеоперационном периодах.

Материалы и методы

На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено проспективное несравнительное исследование 35 пациентов (29 женщин и 6 мужчин) с верифицированным диагнозом ПГПТ, установленным на основании повышения уровня интактного ПТГ, общего и ионизированного кальция (при двукратном измерении).

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, планируемое хирургическое лечение ПГПТ, подписание информированного согласия на участие в исследовании. К критериям исключения отнесены: возраст старше 60 лет, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ по EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м², манифестные кардиоваскулярные заболевания (цереброваскулярная болезнь, АГ, ишемическая болезнь сердца, Такоубо-подобная кардиомиопатия, сердечная недостаточность III и IV функционального класса), протеинурия > 300 мг/сут, ожирение II–III степени, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты витамина D, кальцимитетики, бисфосфонаты, деносуабы) и РААС (ИАПФ, БРА), наличие психических заболеваний, перенесенное острое респираторное заболевание или обострение хронического заболевания в течение последнего месяца, беременность и лактация.

У всех пациентов на дооперационном этапе и на третьи сутки после паратиреоидэктомии бы-

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ
(n = 35)

Параметр	До операции			3-и сутки после операции			p*, критерий Вилкоксона
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max	
САД, мм рт. ст.	123 (117; 125)	107	135	121 (117; 128)	107	140	0,327
ДАД, мм рт. ст.	77 (73; 80)	70	85	77 (73; 80)	65	90	0,992
Кальций общий, ммоль/л (n = 32)	2,72 (2,59; 2,85)	2,42	4,70	2,19 (2,08; 2,31)	1,77	2,72	< 0,001
Интактный ПТГ, пг/мл	124,3 (105,8; 160)	70,91	2151,0	31,3 (16,9; 37,3)	2,03	348,2	< 0,001
АРП, нг/мл × ч	0,31 (0,19; 0,81)	0,01	7,71	0,19 (0,03; 0,56)	0	4,09	0,134
Альдостерон, пг/мл	103,21 (80,91; 41,22)	50,78	227,35	93,74 (76,23; 131,17)	39,97	221,67	0,004
Ангиотензин II, пг/мл	39,83 (30,87; 47,42)	5,02	83,49	41,09 (35,74; 49,19)	16,09	197,89	0,232

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПТГ — паратгормон; АРП — активность ренина плазмы; * — критический уровень значимости равен 0,007 (после применения поправки Бонферрони).

ли исследованы основные биохимические и гормональные показатели кальциевого обмена, а также параметры РААС — уровни альдостерона, ангиотензина II сыворотки крови, активность ренина плазмы (АРП). Оценка показателей АД проводилась в режиме многократных измерений в течение суток. Наличие осложнений ПГПТ диагностировалось на основании ранее выполненных исследований (ультразвуковое исследование почек, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости). За клинически значимое поражение костной ткани было принято снижение минеральной плотности кости ниже $-2,0$ SD по Z-критерию для женщин репродуктивного возраста и мужчин моложе 50 лет и менее $-2,5$ SD по T-критерию для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Биохимические параметры крови — кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (РИ 1,03–1,29 ммоль/л), креатинин (РИ 63–110 мкмоль/л) — определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Гормональный анализ крови с определением интактного ПТГ (РИ 15–65 пг/мл) выполнен на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия). Уровни АРП (РИ 0,06–4,69 нг/мл × ч) и альдостерона (РИ 20–210 пг/мл) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы DBC (Кана-

да), уровень ангиотензина II — набором RayBiotech (США) методом иммуноферментного анализа. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer, США). Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКД-ЕРІ.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Для проверки соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Почти все переменные имели распределение, отличное от нормального, поэтому описательная статистика представлена медианами и первым и третьим квартилями в формате Me (Q₁; Q₃). Корреляционный анализ проводился с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Сравнение исследуемых параметров до и после хирургического лечения (паратиреоидэктомии) осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. Исходный критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях показателей производился его перерасчет с учетом поправки Бонферрони. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 рассматривались как индикаторы статистической тенденции.

Рисунок 1. Динамика уровня общего кальция сыворотки до и после проведения паратиреоидэктомии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона)

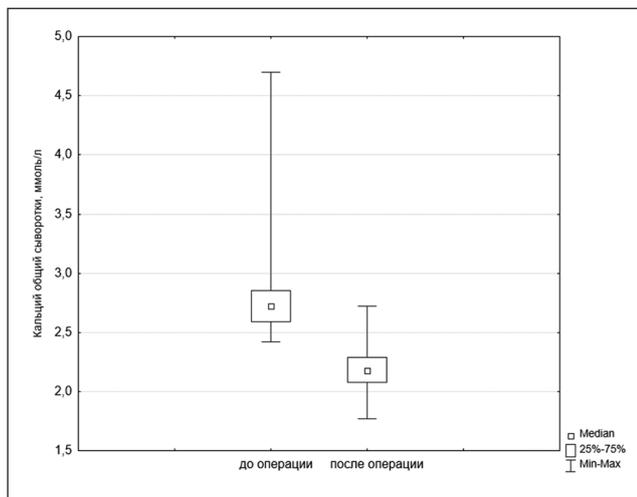


Рисунок 2. Динамика уровня паратгормона до и после проведения паратиреоидэктомии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона)

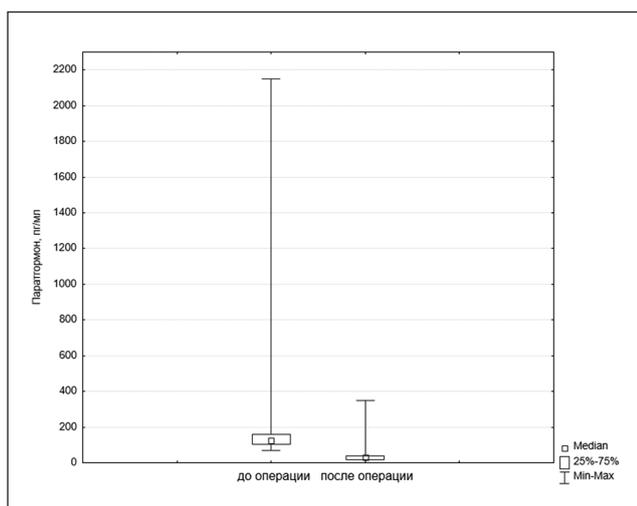
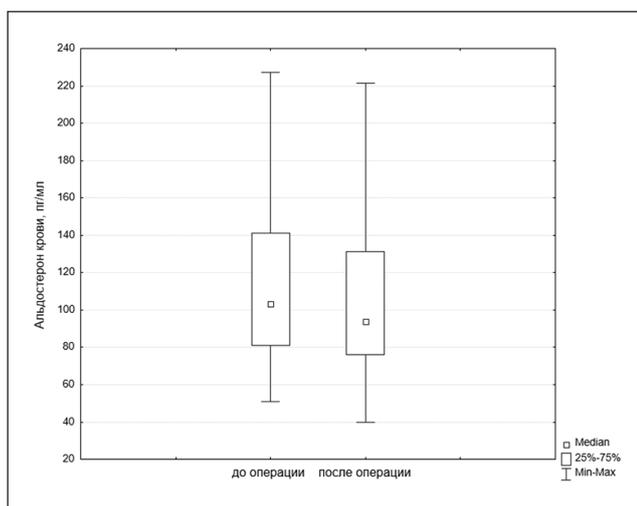


Рисунок 3. Динамика уровня альдостерона до и после проведения паратиреоидэктомии ($p = 0,004$, критерий Вилкоксона)



Результаты

Возраст в исследуемой группе составил 47 лет (34; 54), соотношение мужчин и женщин 1:5. На момент включения в исследование длительность ПГПТ у большинства пациентов составила не более 2 лет, лишь в 1 случае симптомы заболевания наблюдались в течение 8 лет.

Как ПГПТ-ассоциированное осложнение нефролитиаз диагностирован в 37% случаев ($n = 13$) при сохранной фильтрационной функции почек: СКФ по EPI 98,2 (92,3; 108,5), min 78,7 мл/мин/1,73 м²). Патология костной системы в виде снижения минеральной плотности костей выявлена в 14% случаев ($n = 5$). У всех пациентов показатели АД соответствовали нормотонии. В таблице 1 приведены значения АД, основных показателей кальциевого обмена и РААС исследуемой группы в до- и послеоперационном периодах.

Повышение показателей альдостерона выше референсных значений на этапе дооперационной диагностики выявлено у 1 пациента (3%), снижение АРП — у 4 человек (11%), а повышение АРП — у 1 человека (3%) с ПГПТ при отсутствии отклонений уровня альдостерона крови. До проведения хирургического лечения корреляции параметров кальциевого обмена с компонентами РААС не выявлено.

На третьи сутки после успешной паратиреоидэктомии, характеризующейся снижением концентрации кальция крови и уровня интактного ПТГ (рис. 1, 2), выявлено статистически значимое снижение концентрации альдостерона сыворотки (рис. 3), однако изменения уровней АРП и ангиотензина II не обнаружены.

В послеоперационном периоде статистически значимых (критический уровень значимости 0,008 после применения поправки Бонферрони) корреляций параметров кальциевого обмена и РААС не выявлено. Тем не менее отмечена статистическая тенденция к корреляции уровня интактного ПТГ с показателем ангиотензина II ($r = 0,37$; $p = 0,031$), а общего сывороточного кальция — с уровнями альдостерона ($r = 0,43$; $p = 0,013$) и АРП ($r = 0,38$; $p = 0,029$). Взаимосвязи динамики концентраций альдостерона, АРП и ангиотензина II с динамикой уровней интактного ПТГ и кальция крови не обнаружено.

Обсуждение

В ходе обследования небольшой выборки пациентов проведен анализ состояния РААС при манифестном ПГПТ в до- и раннем послеоперационном периоде. Выделение группы лиц с нормотонией предполагало поиск ранних маркеров вторичного

гиперальдостеронизма, в связи с чем расчет и анализ альдостерон-ренинового соотношения не проводились.

Признаков значимой активации компонентов системы, регулирующей АД, и их взаимосвязи с показателями кальциевого обмена на дооперационном этапе не обнаружено. В отличие от нашего исследования, L. Vignaud и соавторы (2009) описывают сильную положительную корреляцию уровня ПТГ и альдостерона в предоперационном периоде у 62 пациентов с ПГПТ, не получавших антигипертензивную терапию, в том числе у 47 нормотензивных пациентов ($p < 0,0001$) [38]. По данным зарубежных коллег, уровень ПТГ до операции более 100 нг/л являлся независимым фактором повышения уровня альдостерона плазмы крови (отношение шансов 3,5; $p = 0,01$). G. Vernini и соавторы (1999) при обследовании 20 больных ПГПТ, у 40% которых первично диагностирована АГ, отметили слабую корреляцию уровня ПТГ с АРП ($r = 0,458$; $p < 0,05$) до проведения паратиреоидэктомии [35].

Вероятно, различия в полученных результатах могут быть обусловлены несопоставимостью обследованных групп по объему выборки, а также возрасту пациентов и наличия у них сопутствующей патологии. Так, в нашей работе медиана возраста исследуемой группы составила 47 лет, что значительно меньше, чем у L. Vignaud и соавторов (2009) (средний возраст 62,7 года) и G. Vernini и соавторов (1999) (средний возраст 60,8 года). Кроме того, в качестве критериев исключения мы рассматривали состояния, оказывающие влияние на активность РААС (АГ, сахарный диабет, терапия ИАПФ, БРА и другие), и прием лекарственных препаратов, воздействующих на показатели кальциевого обмена. Возможно, имеет значение и непродолжительное течение ПГПТ у большинства наших пациентов.

Косвенное подтверждение взаимосвязи ПТГ и сывороточного кальция с параметрами РААС в нашем исследовании может быть продемонстрировано статистически значимым снижением уровня альдостерона после проведения хирургического лечения ПГПТ. Это соотносится с результатами L. Kovács и соавторов (1998), изучавших динамику уровней АРП и альдостерона сыворотки у 16 пациентов с ПГПТ (средний возраст 49 лет) после паратиреоидэктомии [36]. Исследователи продемонстрировали значимое снижение базальных и стимулированных на фоне внутривенного введения 40 мг фуросемида уровней альдостерона и АРП у больных в послеоперационном периоде. При этом изменения уровня АРП коррелировали лишь с динамикой ПТГ ($p < 0,05$), статистически значимой связи со снижением показателя кальция

крови не выявлено. Корреляции динамических изменений альдостерона плазмы с уровнями ПТГ и кальция также коллегами не отмечено. Аналогично, в нашей работе выявленная динамика показателя альдостерона не имела статистически значимой связи со снижением ПТГ и сывороточного кальция в раннем послеоперационном периоде, как и изменения других компонентов РААС. R. Pacifici и соавторы (1987) у 10 пациентов с ПГПТ и нормотонией также отметили снижение уровня альдостерона, определяемого в суточной моче ($p < 0,05$) и показателя диастолического АД ($p < 0,05$) через 5–7 дней после хирургического лечения [36]. Однако столь малое количество обследованных пациентов не позволяет широко экстраполировать полученные результаты.

Для определения прямых взаимосвязей кальция и ПТГ крови с параметрами РААС наше исследование проводилось у пациентов, не получающих лекарственных препараты, способных оказывать влияние на уровень ПТГ и кальциемии, в том числе препараты витамина D. Конверсия неактивного кальцидиола 25(OH)D в физиологически активный метаболит 1,25(OH)₂D находится под контролем ПТГ. Однако не исключено, что витамин D может оказывать влияние на РААС независимо от ПТГ. В ряде исследований низкие уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D были ассоциированы с повышенной активностью отдельных компонентов РААС и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [39, 40]. В то же время данные работ, оценивающих влияние терапии препаратами витамина D на изменение уровня АД, противоречивы, что требует дальнейшего изучения [41, 42].

Основными ограничениями нашего исследования являются небольшой объем выборки, короткий период наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде, ограниченный спектр исследуемых параметров, отсутствие данных о статусе 25(OH)D, способного влиять на активность РААС.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи активации РААС с первичной патологией ОЩЖ в настоящее время остается открытым. Тем не менее описываемые в исследованиях изменения концентраций ренина, альдостерона при ПГПТ до и после проведения паратиреоидэктомии требуют дальнейшего изучения. Дальнейшее изучение патофизиологических механизмов взаимодействия РААС с компонентами и регуляторами минерального обмена необходимо для назначения патогенетически обоснованной терапии и оптимального контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов с ПГПТ. Кроме того, понимание патогенеза АГ при опухолях ОЩЖ позволит улучшить алгоритм

диагностики пациентов с данным заболеванием и, возможно, расширить показания к хирургическому лечению ПГПТ.

Заключение

У пациентов с ПГПТ и нормотонией корреляции уровней ПТГ и сывороточного кальция с показателями РААС не выявлено, однако в раннем послеоперационном периоде продемонстрировано снижение концентрации альдостерона сыворотки. Для уточнения взаимосвязей компонентов кальциевого обмена и РААС, а также выявления возможных предикторов развития сердечно-сосудистой патологии при ПГПТ и разработки методов ее профилактики необходимо проведение дальнейших крупных исследований с более продолжительным периодом наблюдения пациентов.

Финансирование / Financial support

Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Патогенетические основы формирования артериальной гипертензии и возможности ее коррекции при синдроме множественных эндокринных неоплазий и изолированных опухолевых заболеваниях надпочечников», регистрационный № НИОКТР АААА-А17-117012610106-2. / The research was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the Governmental task "Pathogenetic mechanisms of hypertension development and possibilities of its correction in multiple endocrine neoplasia and isolated adrenal tumor diseases", No. R&D ААААА-А17-117012610106-2.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1776–1787. doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010.
- Вороненко И. В., Мокрышева Н. Г., Рожинская Л. Я., Сыркин А. Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(3):25–29. [Voronenko IV, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Syrkin AL. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problemy Endokrinologii*. 2009;55(3):25–29. In Russian]. doi.org/10.14341/probl200955325–29
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297–R308. https://doi.org/10.1530/EJE-17–0485
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008;156(3):556–563. doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016
- Hassan M, Qureshi W, Sroujeh LS, Albashaireh D, BouMalham S, Liroff M et al. Interplay of parathyroid hormone and aldosterone antagonist in prevention of heart failure hospitalizations in chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(3):278–285. doi.org/10.1177/1470320314539180
- Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Bonna KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso Study. *Hypertension*. 1999;34(3):484–490
- Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):69–74. doi.org/10.1097/01.hjr.0000114706.27531.01
- Larsson TE, Olauson H, Hagstrom E, Ingelsson E, Arnlov J, Lind L et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):333–339. doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196675
- Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(8):967–973.
- Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Link L, Boehringer K, Ferrier C et al. Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subjects. *Hypertension*. 1983;5(4Part2):li57–li65.
- Gennari C, Nami R, Bianchini C, Aversa AM. Blood pressure effects of acute hypercalcemia in normal subjects and thyroparathyroidectomized patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1985;11(6):369–373.
- Kamycheva E, Jorde R, Haug E, Sager G, Sundsfjord J. Effects of acute hypercalcaemia on blood pressure in subjects with and without parathyroid hormone secretion. *Acta Physiol Scand*. 2005;184(2):113–119. doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01436.x
- Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: role of hemodynamics, catecholamines, and renin. *Kidney Int*. 1981;20(1):92–96.
- Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20–31. doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.016
- Brown JM, Vaidya A. Interactions between adrenal-regulatory and calcium regulatory hormones in human health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):193–201. doi.org/10.1097/MED.0000000000000062
- Tomaschitz A, Pilz S, Rus-Machan J, Meinitzer A, Brandenburg VM, Scharnagl H et al. Interrelated aldosterone and parathyroid hormone mutually modify cardiovascular mortality risk. *Int J Cardiol*. 2015;184:710–716. doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.062
- Maniero C, Fassina A, Guzzardo V, Lenzini L, Amadori G, Pelizzo MR et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism. *Hypertension*. 2011;58(3):341–346. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173948
- Chau K, Holmes D, Melck A, Chan-Yan C. Secondary hypertension due to concomitant aldosterone-producing adenoma and parathyroid adenoma. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):280–282. doi.org/10.1093/ajh/hpu102
- Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample.

- Int J Cardiol. 2017;227:335–337. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.080
20. Vaidya A, Brown JM, Williams JS. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *J Hum Hypertens*. 2015;29(9):515–521. doi.org/10.1038/jhh.2014.125
21. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1164–1180. doi.org/10.1038/ajh.2011.171
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–717. doi.org/10.1056/NEJM199909023411001
23. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145–153. doi.org/10.1056/NEJM200001203420301
24. Brown JM, Williams JS, Luther JM, Garg R, Garza AE, Pojoga LH et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension*. 2014;63(2):273–280. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01910
25. Vaidya A, Sun B, Larson C, Forman JP, Williams JS. Vitamin D3 therapy corrects the tissue sensitivity to angiotensin II akin to the action of a converting enzyme inhibitor in obese hypertensives: An Interventional Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2456–2465. doi.org/10.1210/jc.2012-1156
26. Fischer E, Hannemann A, Rettig R, Lieb W, Nauck M, Pallauf A et al. A high aldosterone-to-renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):965–971. doi.org/10.1210/jc.2013-3214
27. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):490–499. doi.org/10.1210/jc.2014-3949
28. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinitzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial. *J Hypertens*. 2016;34(7):1347–1356. doi.org/10.1097/HJH.0000000000000927
29. Zaheer S, Brown JM, Connors M, Williams JS, Adler GK, Vaidya A. Angiotensin-converting enzyme inhibition and parathyroid hormone secretion. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:4138783. doi.org/10.1155/2017/4138783
30. Tomaschitz A, Pilz S. Interplay between sodium and calcium regulatory hormones: a clinically relevant research field. *Hypertension*. 2014;63(2):212–214. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02253
31. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cell. *Endocrinology*. 1991;129(1):489–495. doi.org/10.1210/endo-129-1-489
32. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E209–E213. doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E209
33. Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche T et al. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: a study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed rat juxtaglomerular cells. *Clin Sci*. 1993;84(1):11–19.
34. Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology*. 1991;129(3):1233–1242. doi.org/10.1210/endo-129-3-1233
35. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism*. 1999;48(3):298–300.
36. Kovács L, Góth MI, Szabolcs I, Dohán O, Ferencz A, Szilágyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(5):543–547.
37. Pacifici R, Perry HM, Shieber W, Biglieri E, Droke DM, Avioli LV. Adrenal responses to subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int*. 1987;41(3):119–123.
38. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(6):1035–1041. doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.041
39. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta*. 2010;411(17–18):1354–1360. doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.037
40. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3927–3935. doi.org/10.1210/jc.2008-0784
41. Carrara D, Bernini M, Bacca A, Rugani I, Duranti E, Virdis A et al. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15(1):82–87. doi.org/10.1177/1470320312471149
42. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2014;64(4):725–730. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03466

Информация об авторах

Добрева Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: dobrevae@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8916-7346;

Бибик Екатерина Евгеньевна — научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: bibikaterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5952-5846;

Еремкина Анна Константиновна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6667-062X;

Реброва Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии института высшего и дополнительного постдипломного образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6733-0958;

Никанкина Лариса Вячеславовна — кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8303-3825;

Малышева Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4659-5439; e-mail: natalya.m@list.ru;

Мокрышева Наталья Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор РАН, исполняющая обязанности директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный врач, e-mail: nm70@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9717-9742; 5624-3875.

Author information

Ekaterina A. Dobrova, MD, PhD, Senior Researcher; Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: dobrovae@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8916-7346;

Ekaterina E. Bibik, MD, Researcher, Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: bibikaterina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5952-5846;

Anna K. Eremkina, MD, PhD, Leading Researcher, Parathyroid Pathology Department, Endocrinology Research Centre; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6667-062X;

Olga Yu. Rebrova, MD, PhD, DSc, Professor, Higher and Postgraduate Education Institute, Endocrinology Research Centre; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6733-0958;

Larisa V. Nikankina, MD, PhD, Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Endocrinology Research Centre; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8303-3825;

Natalya M. Malysheva, MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Endocrinology Research Centre; e-mail: natalya.m@list.ru, ORCID: 0000-0002-4659-5439;

Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, DSc, Professor of the RAS, the Acting Director of Endocrinology Research Centre; e-mail: nm70@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9717-9742; 5624-3875.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 612.015.39: 617.762.7

Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани

А. Ю. Бабенко¹, Г. А. Матвеев¹, Т. И. Алексеенко¹,
И. В. Деревицкий², М. А. Кокина¹, Е. В. Шляхто¹

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Матвеев Георгий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-55-95,
E-mail: zx5000@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
18.09.19 и принята к печати 02.12.19.*

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, которое характеризуется абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией (ДЛП). МС способствует развитию сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. В настоящее время уделяется большое внимание изучению факторов, лежащих в основе его развития, в том числе гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм. Изучение изменения уровня гормонов, оказывающих влияние на метаболизм жировой ткани при МС, а также исследование взаимосвязей этих изменений с различными компонентами МС необходимы для разработки эффективных методов его лечения. **Целью** нашего **исследования** стало изучение взаимосвязи различных компонентов МС с уровнем гормонов, влияющих на метаболизм жировой ткани у пациентов, страдающих ожирением. **Материалы и методы.** В исследование было включено 88 пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²) (26 мужчин; 62 женщины), средний возраст 42,0 ± 11,2 года, средняя масса тела 109,7 ± 25,1 кг, ИМТ = 37,9 ± 6,2 кг/м², у 60 пациентов выявлена ДЛП, у 12 пациентов зафиксировано нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе по результатам перорального глюкозотолерантного теста, у 22 пациентов диагностирована АГ. Всем пациентам была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию жирового метаболизма (глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулинопотропный пептид (ГИП), грелин, лептин, адипонектин), липидограммы (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности, триглицериды (ТГ)), глюкозы венозной плазмы натощак, инсулина, рассчитан индекс НОМА-ИР. **Результаты.** Уровни лептина и ГПП-1 были повышены при МС по сравнению со здоровыми людьми, а уровни грелина, адипонектина и ГИП снижены. У женщин отмечались более значимое повышение лептина и менее выраженное снижение грелина, чем у мужчин. ИМТ был положительно взаимосвязан с уровнем инсулина, лептина, индексом НОМА-ИР и отрицательно — с уровнем грелина. Окружность талии (ОТ) как основной антропометрический параметр, ассоциированный с висцеральным ожирением, положительно коррелировала с уровнем инсулина и индексом НОМА-ИР и отрицательно — с уровнем грелина и адипонектина. Уровень грелина был в наибольшей степени связан с уровнем глюкозы, а диастолическое артериальное давление (АД) было взаимосвязано с уровнем

нем ГИП. **Выводы.** В настоящем исследовании подтверждены ранее установленные взаимосвязи ИМТ и ОТ с выраженностью ИР (повышение уровня инсулина и индекса НОМА-ИР), лептинорезистентности (повышение уровня лептина) и развитием дефицита адипонектина. Динамика адипонектина и грелина в большей степени была взаимосвязана с висцеральным типом ожирения. Достаточно новыми и требующими дальнейшего изучения явились установленные взаимосвязи уровней ГИП и грелина и взаимосвязь ГИП с уровнем диастолического АД.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, грелин, лептин, адипонектин, глюкагоноподобный пептид 1, глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер, индекс инсулинорезистентности НОМА

Для цитирования: Бабенко А. Ю., Матвеев Г. А., Алексеенко Т. И., Деревицкий И. В., Кокина М. А., Шляхто Е. В. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652

Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism

A. Y. Babenko¹, G. A. Matveev¹, T. I. Alekseenko¹, I. V. Derevitskii², M. A. Kokina¹, E. V. Shlyakhto¹

¹ Almazov National Research Centre, St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Georgy A. Matveev,
Almazov National Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341, Russia,
Phone: +7(812)702–55–95.
E-mail: zx5000@mail.ru

*Received 18 September 2019;
accepted 2 December 2019.*

Abstract

Background. Metabolic syndrome (MS) is a pathological condition characterized by abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension (HTN) and dyslipidemia. MS contributes to type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, stroke and other cardiovascular events. Currently, much attention is paid to the study of the underlying factors, including hormones involved in fat metabolism. The changes in the level of hormones affecting the metabolism of adipose tissue in MS, as well as the relationship of these changes with various MS components, should be studied for the development of effective treatment approaches. **Objective.** To study the relationship of various MS components with the level of hormones affecting the metabolism of adipose tissue in patients with MS. **Design and methods.** The study included 88 obese patients (26 males; 62 females), average age $42,0 \pm 11,2$ years, average body weight $109,7 \pm 25,1$ kg, body mass index (BMI) $37,9 \pm 6,2$ kg/m². Dyslipidemia was detected in 60 patients, carbohydrate metabolism disturbance (impaired glucose tolerance) was recorded in 12 patients, and HTN — in 22 patients. All patients underwent an assessment of the level of hormones involved in the regulation of fat metabolism (glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP), ghrelin, leptin, adiponectin), lipid profiles (cholesterol, high-density lipoprotein, low density lipoprotein, triglyceride), fasting venous plasma glucose, insulin. The HOMA-IR index was calculated. **Results.** Levels of leptin and GLP-1 were increased in MS compared with healthy people, and levels of ghrelin, adiponectin, and GIP were reduced. Women showed a more significant increase in leptin and a less pronounced decrease in ghrelin

than in men. BMI positively correlated with the level of insulin, leptin, the HOMA-IR index and negatively with the level of ghrelin. Waist circumference correlated positively with insulin levels and the HOMA-IR index and negatively with ghrelin and adiponectin levels. Ghrelin was associated with glucose level and diastolic blood pressure correlated with the GIP level. **Conclusions.** Our study confirms the previously established relationships between BMI and waist circumference with the severity of insulin resistance (increased insulin levels and the HOMA-IR index), leptin resistance (increased leptin levels) and the development of adiponectin deficiency. The dynamics of adiponectin and ghrelin were more closely related to the visceral type of obesity. The established relationships between the levels of GIP and ghrelin and relationship of GIP with diastolic blood pressure require further investigation.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, ghrelin, leptin, adiponectin, glucose-dependent insulinotropic peptide, glucagon-like peptide 1, body mass index, waist circumference, hip circumference, HOMA-IR index

For citation: Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, Derevitskii IV, Kokina MA, Shlyakhto EV. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):639–652. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652

Введение

Метаболический синдром (МС) — патологическое состояние, характеризующееся абдоминальным (висцеральным) ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией (ДЛП) (гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), нарушениями углеводного обмена, а также формированием протромботического и провоспалительного статуса [1]. Его компоненты являются независимыми факторами риска развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2) и атеросклеротические заболевания сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и другие) [2]. В настоящее время уделяется большое внимание изучению факторов, лежащих в основе развития МС. Учитывая тот факт, что висцеральное ожирение является самым ранним компонентом МС, дисфункция висцеральных адипоцитов и изменение продукции ими адипоцитокинов входят в число основных кандидатов на эту роль. В настоящее время не вызывает сомнений значение нарушения чувствительности адипоцитов к инсулину и лептину в формировании гиперинсулинемии, гиперлептинемии [3, 4] и дефицита адипонектина [5], характерных для МС. Уровни адипонектина и лептина обратно пропорциональны друг другу и связаны с индексом массы тела (ИМТ) и другими компонентами МС. Так, по данным H. Yanai и H. Yoshida (2019), уровень этих адипоцитокинов был связан с уровнем в плазме apoB-48, apoC-III и триглицеридов (ТГ) ($p < 0,05$), в отличие от других адипоцитокинов (резистин, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа) [5]. Адипонектин увеличивает ЛПВП и уменьшает ТГ, выступая как маркер нарушения метаболизма ТГ [6]. Адипонектин также участвует в регуляции артериального давления

(АД) через центральные и эндотелий-зависимые механизмы и обратно взаимосвязан с уровнем АД и риском АГ. Согласно метаанализу [7], адипонектин тормозит продукцию глюкозы печенью, и его низкий уровень рассматривают как предиктор развития СД2 [5]. В последние годы активно изучается роль других гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм, таких как грелин, глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулино-тропный пептид (ГИП).

Грелин, хорошо известный как орексигенный гормон, вовлеченный в регуляцию аппетита, в последнее время привлек внимание исследователей как потенциальный регулятор метаболизма липидов и глюкозы. Однако некоторые его эффекты, в частности, влияние на липолиз в жировой ткани, были продемонстрированы *ex vivo*, но не *in vivo* [8]. Подавляющее большинство исследователей свидетельствует, что уровень грелина натощак значимо снижен при ожирении по сравнению с людьми без избытка массы тела [9]. Низкий уровень грелина натощак, как и отсутствие его адекватного снижения в постпищевом статусе у пациентов с ожирением [10] и СД2 [11], также может быть объяснен формированием резистентности к этому гормону. При этом степень нарушения продукции грелина коррелирует с количеством висцерального жира и выраженностью ИР [12]. Кроме ИМТ, уровень грелина, по данным отдельных исследований, связан с уровнем липидов [13]. Между тем складывается впечатление, что направленность влияния — со стороны повышения уровня ТГ, которое вызывает нарушение чувствительности к грелину [14] и лептину [15]. По данным Y. Мао с соавторами (2016), у здоровых людей и людей с АГ без ожирения уровень грелина обратно пропорционально коррелировал с уровнем АД [16]. При этом он был положительно связан с уровнем АД у женщин с ожирением, хотя

отрицательная связь с ИМТ была более значимой [17]. Уровень лептина был одинаково высок при ожирении, независимо от наличия АГ [17].

ГПП-1 недавно привлек к себе внимание исследователей как гормон, играющий важную роль в секреции инсулина в ответ на стимуляцию, прежде всего глюкозой. Жирные и желчные кислоты также могут стимулировать его секрецию [18, 19], что указывает на вовлеченность ГПП-1 в метаболизм липидов. Следует отметить, что инсулин и лептин также стимулируют выработку ГПП-1, по данным экспериментальных исследований [20], но сохранены ли эти эффекты при ожирении, в условиях инсулин- и лептинрезистентности, не вполне ясно. В свою очередь, ГПП-1 и грелин находятся во взаимомодулирующих отношениях: ГПП-1 рассматривают как ингибитор продукции грелина [21], а грелин в недавних исследованиях *in vitro* проявил себя как положительный модулятор секреции ГПП-1 [22]. Таким образом, у людей без ожирения между уровнем ГПП-1 и грелином отмечается отрицательная взаимосвязь. Между тем у пациентов с ожирением из-за нарушения описанных взаимосвязей отмечена положительная корреляция уровней ГПП-1 и грелина [10, 24]. Клинические исследования, оценивающие ответ ГПП-1 у людей с нормальной массой тела и с ожирением, показали, что увеличение массы тела может вызвать функциональный дефицит ГПП-1, что облегчает поддержание фенотипа ожирения. Так, в исследовании М. Yamaoka-Tojo и соавторов (2010) уровень ГПП-1 у пациентов с МС был повышен и коррелировал с уровнем ТГ и количеством компонентов МС [25]. Продемонстрированный в ряде исследований факт, что физиологические дозы ГПП-1 уменьшают аппетит и количество потребляемой пищи только у людей с нормальной массой тела, а для получения аналогичных эффектов у пациентов с ожирением требуется введение супрафизиологических доз ГПП-1 [24–26], подтверждает наличие резистентности к этому гормону при ожирении. Изучение ответа адипоцитов белой жировой ткани показало, что ГПП-1 сильно стимулировал липолиз в адипоцитах, изолированных из подкожной абдоминальной жировой ткани пациентов с тяжелым ожирением [27], но не оказывал никакого эффекта на липолиз подкожной абдоминальной жировой ткани у здоровых волонтеров [28]. Эти результаты также достаточно убедительно указывают на наличие резистентности к ГПП-1 при ожирении. Инфузия ГПП-1 усиливает NO-зависимую вазодилатацию и снижает АД [29]. Предполагается, что снижение АД у пациентов с сахарным диабетом может быть также обусловлено стимулирующим эффектом ГПП-1 на натрийурез [30]. Однако эффекты ГПП-1

на АД до конца не определены, а имеющиеся данные противоречивы [30–32].

Еще один инкретин — ГИП, помимо глюкозо-зависимой регуляции продукции инсулина и глюкагона, способствует аккумуляции энергии, прямо действуя на жировую ткань [33], и вовлечен в метаболизм липидов [34]. ГИП регулирует обмен ТГ и участвует в депонировании липидов в подкожной жировой ткани [35–36]. Он может стимулировать поступление ТГ из кровотока, увеличивая их депонирование в адипоцитах [36]. Данные о продукции ГИП при ожирении, МС и СД2 тоже весьма противоречивы. По данным одних исследователей, уровень ГИП повышен у пациентов с СД2 [37], в других работах идентифицирован нормальный [38] или немного сниженный [39] уровень ГИП. Не обнаружено прямой связи между ожирением и уровнем ГИП у людей. Но при этом есть данные, что уровень ГИП также был повышен у пациентов с ожирением и МС, но не был связан с количеством компонентов МС [24]. Между тем уровень ГИП, так же, как и уровень других гормонов, регулирующих жировой метаболизм, может быть зависим от уровня ТГ: у пациентов с СД2 более высокий уровень ГИП был ассоциирован с более высоким уровнем ТГ как натощак, так и после приема пищи [35, 37]. Экспрессия рецептора ГИП в подкожной жировой ткани снижена при ожирении, и передача сигналов рецептора ГИП нарушается при ИР и при ожирении [40]. Кроме того, ГИП также может снижать чувствительность жировой ткани к инсулину [41]. В свете этих данных неожиданной оказалась выявленная в исследовании ADDITION-PRO ассоциация высокого уровня ГИП натощак с низкой концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) независимо от пола и с более высокой концентрацией ХС ЛПВП у женщин [35]. Однако, проводя ассоциацию с данными о влиянии уровня ТГ на чувствительность тканей к лептину, грелину и инсулину, можно предположить, что именно высокий уровень ТГ является причиной последующих гормональных изменений — резистентности к инсулину и к ГИП. Из компонентов МС в наименьшей степени изучены взаимосвязи АД с ГИП. Единичные экспериментальные исследования продемонстрировали повышение АД при снижении уровня ГПП-1 и ГИП и вазодилатацию — при повышении [42, 43]. Однако недостаток клинических данных очевиден.

Подводя итог, можно отметить, что различные исследования обычно были сосредоточены на взаимосвязях между отдельными гормонами и отдельными компонентами МС. В результате сложная интегрированная эндокринная реакция на избыток

жира в организме и ее эффект на развитие остальных компонентов МС не были должным образом проанализированы. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что чувствительность к гормонам, вовлеченным в жировой метаболизм и соответственно являющимся кандидатами на роль маркеров МС, существенно нарушена при ожирении и/или гипертриглицеридемии, и характер взаимосвязей также часто изменен. Поэтому **целью** настоящего **исследования** стала комплексная оценка взаимосвязей уровней ряда наиболее значимых гормонов, вовлеченных в жировой метаболизм с различными компонентами МС.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 63 от 14.04.2014). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет были обследованы на наличие компонентов МС: оценены ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, наличие или отсутствие АГ, нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), ДЛП.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины старше 18 лет; 2) ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$. Критерии невключения: 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии; 2) наличие сахарного диабета; 3) прием препаратов, влияющих на массу тела (антидепрессанты, нейролептики, аноретики и тому подобное) и уровень гликемии; 4) изменение в режиме приема препаратов для лечения АГ, ДЛП; 5) хирургическое лечение ожирения в анамнезе.

Дизайн: поперечное одномоментное исследование.

При включении в исследование всем пациентам выполнялся физикальный осмотр: измерение роста (см), массы тела (кг), с расчетом ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост² (м²), оценкой окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см) и расчетом соотношения ОТ/ОБ.

Были взяты образцы крови натощак для оценки уровня глюкозы в плазме натощак, липидного профиля, уровня инсулина натощак.

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobasc311, автоматизированный биохимический анализатор, Германия) и коммерческих наборов (наборы реагентов, Roche, Швейцария). Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак (3,30–6,10 ммоль/л) с диапазоном измерения 0,11–41,1 ммоль/л; общий ХС с диапазоном измерения 0,1–20,7 ммоль/л и нор-

мальным значением 3,50–5,00 ммоль/л; ТГ сыворотки с диапазоном измерения 0,1–10,0 ммоль/л и нормальным значением $< 1,77 \text{ ммоль/л}$; ЛПВП с диапазоном измерения 0,08–3,12 ммоль/л и нормальным значением $> 1,20 \text{ ммоль/л}$. Уровень инсулина в сыворотке крови измеряли с использованием автоматического анализатора (Cobase 411, Roche, полностью автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и с использованием коммерческих наборов Insulin Elecsys (Cobase, Roche, Швейцария), с диапазоном измерения 1,39–6945 МкМЕ/мл и нормальным значением 17,8–173,0 пмоль/л. Коэффициент пересчета пмоль/л $\times 0,144 = \text{мкМЕ/мл}$.

Индекс НОМА-ИР был использован для расчета ИР по формуле:

$$\frac{\text{Глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) \times \text{Инсулин} \left(\frac{\text{мкМЕ}}{\text{мл}} \right)}{22,5}$$

Кроме того, у всех пациентов была выполнена оценка уровня гормонов, вовлеченных в регуляцию жирового метаболизма (ГПП-1, ГИП, грелин, лептин, адипонектин) натощак. Уровень грелина, адипонектина, ГПП-1 и ГИП в плазме крови, а лептина — в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора (BioRad 680-монитор, автоматизированный анализатор, США).

Для грелина (коммерческий набор VCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–1000 пг/мл, для ГПП-1 (коммерческий набор VCM Diagnostics, США) диапазон измерения 0,0–25,0 пг/мл, чувствительность 0,04 пг/мл, для адипонектина (коммерческий набор BioVendor, Румыния) диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для ГИП (коммерческий набор ELISA Kit for Gastric Inhibitory Polypeptide, Cloud-CloneCorp, США) диапазон измерения 61,7–5000 пг/мл, коэффициент чувствительности $< 23,9 \text{ пг/мл}$, для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА), DBC, Канада) диапазон измерения от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Учитывая влияние на уровень грелина таких факторов, как продолжительность сна, фаза менструального цикла, температура воздуха, пациенты были предупреждены о необходимости спать не менее 7 часов, женщины репродуктивного возраста — приходиться на обследование в лютеиновую фазу менструального цикла.

Всего в исследование было включено 88 пациентов с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$): 26 мужчин и 62 женщины. Средний возраст $42,0 \pm 11,2$ года (табл. 1).

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ,
ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Исследуемые параметры		Пациенты, n = 88	Референсные или целевые интервалы, где применимо
Возраст, годы		42,0 ± 11,15	–
Масса тела, кг		109,67 ± 25,08	–
ИМТ, кг/м ²		37,88 ± 6,22	< 25
ОТ, см	Мужчины	126,44 ± 18,68	< 90
	Женщины	111,5 ± 15,54	< 84
ОБ, см	Мужчины	123,23 ± 20,07	–
	Женщины	120,32 ± 11,44	–
Глюкоза натощак, ммоль/л		5,4 ± 0,76	3,3–6,1
Инсулин натощак, пмоль/л		162,87 ± 123,5	17,8–173,0
НОМА-IR		5,91 ± 6,02	< 2,77
ОХС, ммоль/л		5,12 ± 1,1	< 4,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужчины	1,03 ± 0,27	> 1,0
	Женщины	1,34 ± 0,39	> 1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,2 ± 0,9	< 1,8
ТГ, ммоль/л		1,5 ± 0,78	< 1,7
САД, мм рт. ст.		128,8 ± 24,32	< 140
ДАД, мм рт. ст.		74,0 ± 11,07	< 85

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

**УРОВНИ ГОРМОНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ
В ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЕ, И ИХ РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ**

Показатель		Пациенты, n = 88	Референсные интервалы
Адипонектин, мкг/мл	Мужчины	6,02 (3,0; 12,6)	> 6
	Женщины	7,0 (3,5; 14,3)	9–12
Лептин, нг/мл	Мужчины	28,8 (6,3; 158,0)	0,5–13,8
	Женщины	81,18 (31,1; 155,39)	1,1–27,6
Грелин, нг/мл		5,13 (0,49; 36,5)	8,5–16,6

Таблица 3

**УРОВНИ ИНКРЕТИНОВ И ГРЕЛИНА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ**

Показатель	Пациенты с ожирением, n = 88	Группа контроля, n = 19	p
ГПП-1 натощак, нг/мл	4,5663 (0,14; 36,52)	0,2 (0,0; 0,54)	0,000062
ГИП, пг/мл	250,724 (57,67; 710,2)	607,91 (37,42; 1117,21)	0,004
Грелин, пг/мл	6,3894 (0,49; 36,5)	8,07 (0,53; 19,601)	0,012

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид.

**УРОВНИ АДИПОЦИТОКИНОВ, ИНКРЕТИНОВ И ГРЕЛИНА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Показатель	Значение в группе	Женщины	Мужчины
Адипонектин, мкг/мл	7,17 (3,0; 14,3)	7,9 (3,5; 14,3)	6,02 (3,0; 12,6)
ГПП-1, нг/мл	4,57 (0,14; 36,52)	4,64 (1,04; 36,52)	4,4 (0,14; 14,83)
ГИП, пг/мл	250,72 (57,67; 710,2)	250,72 (57,67; 710,2)	250,72 (58,68; 551,85)
Грелин натошак, нг/мл	6,39 (0,49; 62,31)	7,39 (0,82; 36,5)	4,26 (0,49; 14,78)*
Лептин, нг/мл	71,67 (6,31; 158,0)	84,028 (31,1; 155,39)	45,0 (6,3; 158,0)**

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1; ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; * — p между уровнем у мужчин и женщин $< 0,0056$; ** — p между уровнем у мужчин и женщин $< 0,000007$.

Учитывая влияние на уровень всех исследуемых гормонов — ИМТ, пола, липидов и гликемии — и отсутствие общепринятых нормальных значений у ГПП-1 и ГИП, в исследование была включена группа здоровых людей, сопоставимых по возрасту и соотношению полов с группой пациентов с ожирением, но не имевших избытка массы тела, нарушений липидного и углеводного обмена, с нормальным уровнем АД: 19 человек — 5 мужчин (26,3%) и 14 женщин (73,7%), ИМТ от 22 до 25 кг/м², уровень глюкозы натощак $< 6,0$ ммоль/л, средний возраст 48,6 года (от 26 до 65). Уровни изучаемых гормонов у обследованных пациентов с ожирением и референсные интервалы (где применимо) представлены в таблице 2, а уровни ГИП, ГПП-1 и грелина пациентов с МС в сравнении с показателями группы контроля — в таблице 3.

Для части изучаемых гормонов (ГПП-1 и ГИП) диапазон нормальных значений не определен, в связи с чем за норму были приняты уровни данных гормонов, оцененные в группе здорового контроля, — у здоровых людей (с нормальной массой тела, уровнем глюкозы крови, АД, липидов, без известных сердечно-сосудистых и других значимых заболеваний), аналогичного возраста и соотношения полов (табл. 3).

Статистический анализ был проведен с использованием STATISTICA 10 (StatSoft Inc, США) для Windows. Данные были представлены как медиана и перцентили, среднее \pm стандартное отклонение или частоты (%). Все непараметрические данные были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат. Был проведен множественный регрессионный анализ, чтобы установить связь между различными параметрами. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов преобладали женщины (табл. 1). У всех пациентов

зарегистрировано ожирение: средняя масса тела $109,7 \pm 25,1$ кг, ИМТ $37,9 \pm 6,2$ кг/м². У 60 пациентов (68,2%) выявлена ДЛП, у 12 (13,6%) — нарушение углеводного обмена в виде НТГ, у 22 (25%) — АГ. Уровни ИМТ между мужчинами и женщинами не различались ($p < 0,15$).

При этом уровни инкретинов и адипонектина не различались у мужчин и женщин, а уровни лептина и грелина были существенно выше у женщин ($p < 0,000007$ и $p < 0,0056$ соответственно) (рис. 1).

Учитывая, что дисбаланс гормонов может быть взаимосвязан как с ожирением, так и с его висцеральным характером, были проанализированы уровни гормонов в зависимости от массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ как параметров, отражающих характер ожирения. Также была оценена их связь с различными компонентами МС.

Взаимосвязь уровня адипоцитокинов с компонентами МС

Уровень лептина был значимо повышен ($p < 0,001$), а медиана уровня адипонектина была ниже нижнего предела референсных интервалов как у мужчин, так и у женщин (табл. 2, 4), и эти значения были ниже, чем средний уровень адипонектина (20,1 мкг/мл) среди здоровых взрослых без ожирения, проживающих в Санкт-Петербурге [44]. Между средней массой тела, ОТ и уровнем адипонектина отмечалась достаточно сильная отрицательная взаимосвязь (для средней массы тела $r = -0,35$, $p = 0,015$, для ОТ $r = -0,36$, $p = 0,012$) (рис. 2 а, б). При этом связь с ИМТ носила характер тенденции ($r = -0,26$, $p = 0,065$), что свидетельствует о взаимосвязи этого адипоцитокина именно с висцеральным типом ожирения. Адипонектин также слабо положительно коррелировал с уровнем ЛПВП ($r = 0,31$, $p = 0,047$).

Оценка взаимосвязи уровня лептина с антропометрическими и метаболическими параметрами проводилась отдельно для мужчин и женщин, учи-

Рисунок 1. Различия уровня лептина и грелина у мужчин и женщин с метаболическим синдромом

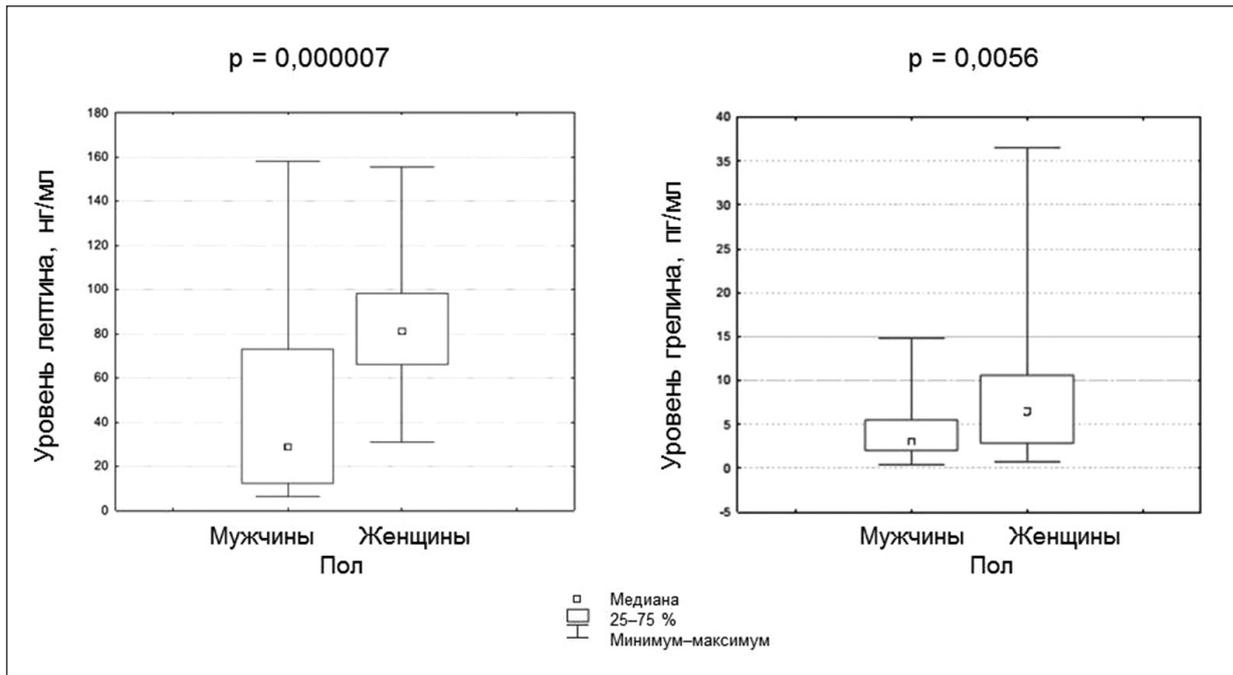


Рисунок 2. Взаимосвязь уровня глюкозозависимого инсулиноподобного пептида с индексом НОМА-ИР

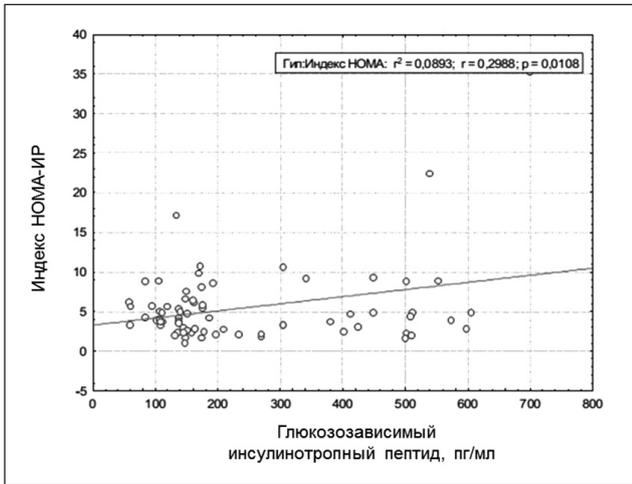


Рисунок 3. Взаимосвязь глюкагоноподобного пептида 1 с массой тела у мужчин с метаболическим синдромом

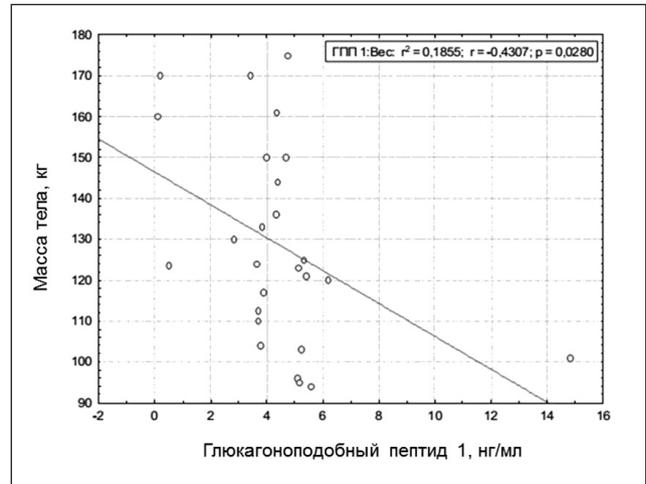
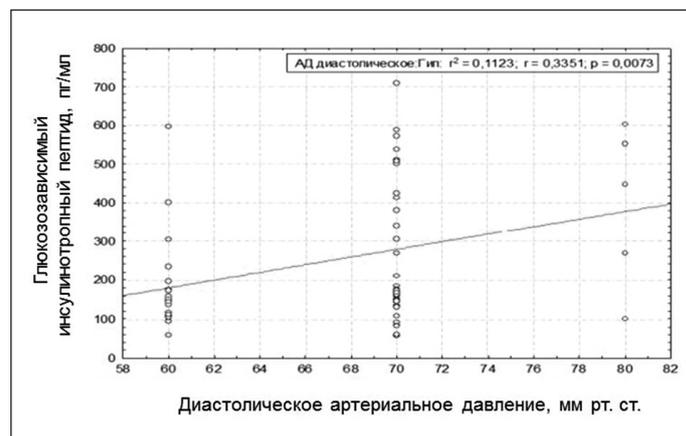


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня глюкозозависимого инсулиноподобного пептида с уровнем диастолического артериального давления у нормотензивных пациентов с метаболическим синдромом



тывая существенные различия в его уровне в зависимости от пола. В результате уровень лептина как в группе мужчин, так и (в меньшей степени) в группе женщин был сильно прямо взаимосвязан со средней массой тела ($r = 0,67$, $p < 0,001$ для мужчин, $r = 0,49$, $p < 0,001$ для женщин), ИМТ ($r = 0,71$, $p < 0,001$ для мужчин, $r = 0,49$, $p < 0,001$ для женщин), ОТ ($r = 0,56$, $p = 0,003$, для мужчин, $r = 0,32$, $p = 0,015$ для женщин), ОБ ($r = 0,57$, $p = 0,002$ для мужчин, $r = 0,45$, $p < 0,001$ для женщин). При этом в группе мужчин определялась сильная взаимосвязь лептина с параметрами, отражающими ИР, — индексом НОМА-ИР ($r = 0,7$, $p = 0,01$) и уровнем инсулина ($r = 0,63$, $p = 0,03$).

Взаимосвязь инкретинов с различными компонентами МС

Уровень ГПП-1 у пациентов с МС был значимо выше, чем у здоровых людей контрольной группы ($p = 0,00062$), а уровень ГИП, напротив, был значимо ниже ($p = 0,004$). Уровень ГИП был взаимосвязан с индексом НОМА-ИР ($r = 0,299$, $p = 0,011$) (рис. 2), что, вероятно, указывает на его значительный вклад на уровень инсулина в крови.

Для ГПП-1 определялись пол-специфичные взаимосвязи с массой тела и уровнем липидов. Уровень этого инкретина у мужчин был сильно и значимо отрицательно взаимосвязан со средней массой тела ($r = -0,43$, $p = 0,028$) (рис. 3), в то время как у женщин эти связи были незначимы. ГПП-1 также был положительно взаимосвязан с ЛПВП ($r = 0,25$, $p = 0,036$) и отрицательно — с ТГ ($r = -0,26$, $p = 0,025$). Уровень диастолического АД был взаимосвязан с уровнем ГИП ($r = 0,33$, $p = 0,007$) в группе пациентов без АГ (рис. 4).

Во всей группе не обнаружилось четких взаимосвязей уровня инкретинов с параметрами углеводного обмена, однако в изолированной группе с предиабетом была выявлена сильная положительная взаимосвязь уровня ГПП-1 с уровнем инсулина ($r = 0,8$, $p = 0,017$) и индексом НОМА-ИР ($r = 0,84$, $p = 0,01$) (рис. 5).

Взаимосвязь уровня грелина с различными компонентами МС

Уровень грелина натошак был значимо ниже у пациентов с МС по сравнению как с референсными интервалами, так и с показателями группы здорового контроля ($p = 0,012$) (табл. 3, 4). Уровень грелина был слабо отрицательно связан со средней массой тела ($r = -0,23$, $p = 0,034$) и ОТ пациентов ($r = -0,24$, $p = 0,026$). Связь с ИМТ носила характер тенденции ($r = -0,2$, $p = 0,088$). Можно сказать, что как адипонектин, так и грелин были

негативно связаны с выраженностью висцерального ожирения.

Неожиданным оказалось, что из всех изученных гормонов уровень грелина был в наибольшей степени связан с уровнем глюкозы натощак ($r = -0,38$, $p = 0,0005$) (рис. 6).

Из взаимосвязей уровней гормонов, вовлеченных в метаболизм жиров и глюкозы, представляет интерес обнаруженная отрицательная связь уровня грелина и ГИП ($r = -0,41$, $p < 0,001$) (рис. 7). Эта взаимосвязь представляется достаточно логичной, учитывая высокую вовлеченность обоих гормонов в жировой метаболизм.

Еще одной неожиданной находкой нашего исследования явилось отсутствие каких-либо значимых взаимосвязей между уровнями лептина, грелина, ГИП и уровнями большинства липидов (общий ХС, ЛПНП, ТГ, липопротеины очень низкой плотности).

Обсуждение

Проведенный нами анализ взаимосвязи уровня ряда гормонов, которые в последние годы активно изучаются как маркеры эндокринного дисбаланса при МС, показал, что разные гормоны связаны с различными компонентами МС. Наибольшее число взаимосвязей, выявленных практически для всех изученных гормонов, было получено для ожирения и ИР. Так же, как и в большинстве более ранних исследований, мы обнаружили повышение лептина и снижение адипонектина у пациентов с ожирением, при этом уровень адипонектина был связан прежде всего с висцеральным типом ожирения.

Уровень грелина натошак был снижен у пациентов с МС. Эти данные совпадают с результатами большинства исследователей, которые также отмечают низкий уровень грелина натошак при ожирении. Наличие отмеченной в нашем исследовании отрицательной корреляции между ИМТ и уровнем грелина также подтверждает эти результаты. В нашем более раннем исследовании [45] и работах других авторов [12] обнаруживалось отсутствие адекватного снижения уровня грелина в постпищевом статусе у пациентов с высокими степенями ожирения (ИМТ выше 35 кг/м^2) и СД2, что указывает на развитие резистентности к грелину при ожирении. При этом выраженная взаимосвязь уровня грелина и адипонектина именно с ОТ — маркером висцерального типа ожирения, указывает на развитие резистентности к грелину и дефицит адипонектина именно при висцеральном ожирении. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные подтверждают результаты А. Katsuki с соавторами (2004), показавшими, что степень нарушения про-

Рисунок 5. Взаимосвязь уровня глюкагоноподобного пептида 1 с уровнем инсулина и индексом НОМА-ИР у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе

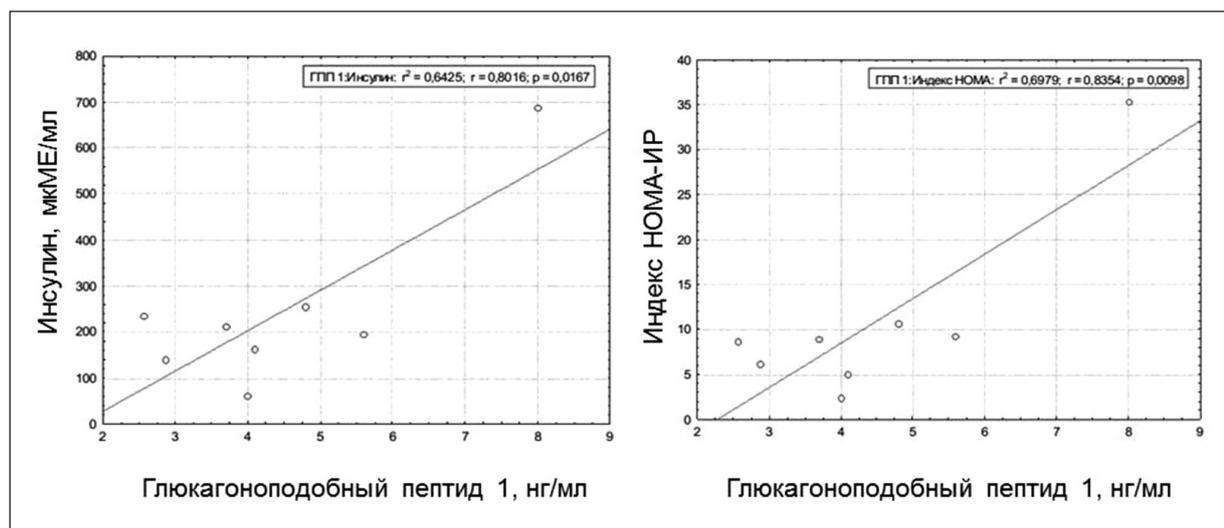


Рисунок 6. Взаимосвязь грелина с уровнем глюкозы крови натощак

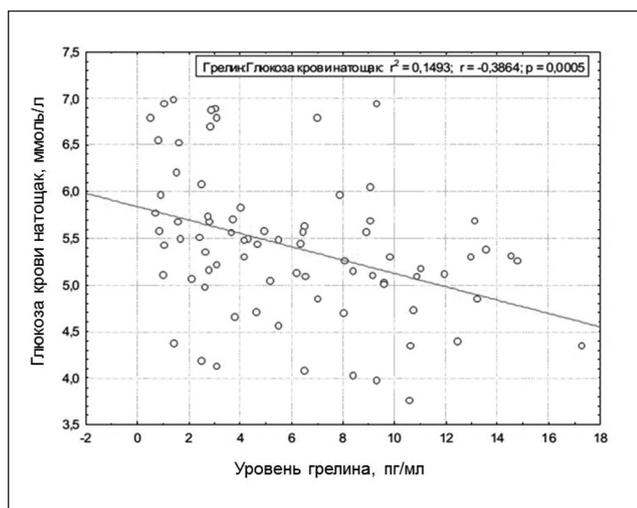
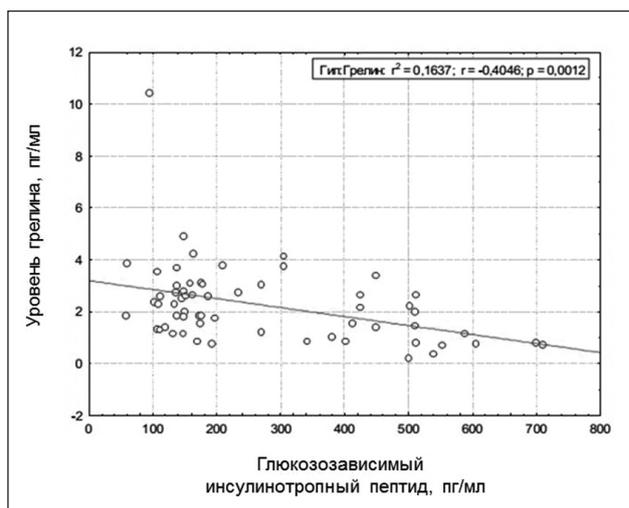


Рисунок 7. Взаимосвязь грелина и глюкозозависимого инсулиотропного пептида



дукции грелина коррелирует с количеством висцерального жира и выраженностью ИР [12]. И если резистентность к грелину и дефицит адипонектина представляют собой характеристики именно синдрома ИР, то высокий уровень лептина ассоциирован с ожирением, и резистентность к нему нарастает вместе с выраженностью ожирения, а не только синдрома ИР.

Изменения уровня инкретинов в нашем исследовании носили разнонаправленный характер. Уровень ГПП-1 был повышен у пациентов с МС по сравнению с группой здорового контроля, а уровень ГИП — снижен. Данные других исследований дают весьма противоречивые результаты об уровнях инкретинов при ожирении и СД2. Так, в исследовании M. S. Hussein и соавторов (2014) уровень ГПП-1 был значительно снижен у пациентов с ожирением по сравнению со здоровым контролем, и от-

рицательно коррелировал с ИМТ, ОТ и НОМА-ИР [46]. В исследовании M. Yamaoka-Tojo и соавторов (2010), как и в нашем исследовании, был отмечен высокий уровень ГПП-1, который нарастал параллельно с числом компонентов МС [25]. В других исследованиях не было обнаружено значимых различий в уровне ГПП-1 натощак, но отмечалось уменьшение степени прироста уровня ГПП-1 после углеводистой пищи при ожирении [47], и ухудшение ответа нарастало по мере увеличения ИМТ, статуса нарушений углеводного обмена [48] и при наличии неалкогольной жировой болезни печени [49]. Пациенты с СД2 и наиболее серьезным предиабетом (сочетание гипергликемии натощак и НТГ) имели худший ответ по сравнению с пациентами с НТГ, изолированной гипергликемией натощак и в наибольшей степени — с людьми с нормогликемией. Описанные различия могут быть связаны с различ-

ем в используемых методиках (общий или активный ГПП-1) и влиянием таких факторов, как возраст, наличие или отсутствие других компонентов МС, прежде всего нарушений углеводного обмена. Так, в ADDITION-PRO Study уровень ГПП-1 натощак был выше у пациентов с нарушениями углеводного обмена по сравнению с пациентами с нормогликемией. Согласно нашим данным, повышение уровня ГПП-1 у пациентов с предиабетом опосредуется его эффектами на уровень инсулина в крови и ИР. Изменение уровня липидов, прежде всего ТГ — еще один фактор, который мог повлиять на результаты. Кроме того, в исследованиях, изучавших уровень ГПП-1 натощак и в постпищевом статусе у пациентов с СД2, все чаще звучит мысль о наличии различных фенотипов сахарного диабета с различным уровнем ГПП-1. Логично предположить, что различия в фенотипе ожирения (распределение жира в различных областях тела, подкожно или висцерально, отношение количества подкожного и висцерального жира) также могут сопровождаться различиями в уровне инкретинов. Выявленная взаимосвязь уровня ГПП-1 у мужчин с ОТ в определенной степени подтверждает это предположение.

Данные по уровню ГИП при МС немногочисленны и также носят противоречивый характер. Некоторые исследования демонстрируют гиперсекрецию ГИП при ожирении [50] и МС [25], которая может быть связана с компенсаторной гиперсекрецией инсулина, направленной на преодоление резистентности к инсулину [51]. Сложность изучения уровня ГИП обусловлена многоуровневыми влияниями как на уровень ГИП, так и на компоненты МС различных факторов. Так, в исследовании ADDITION-PRO была выявлена зависимость характера взаимосвязи уровня ТГ и ГИП от уровня инсулина у женщин: в условиях гиперинсулинемии уровень ТГ был наиболее высок при высоком уровне ГИП, а при низком уровне инсулина, наоборот, уровень ТГ был самым низким при высоком ГИП [35]. В нашем исследовании уровень ГИП был снижен и отрицательно связан с уровнем грелина, что может объясняться как топикой и последовательностью их секреции, так и возможным регулирующим действием со стороны грелина для выработки этого инкретина или снижением чувствительности К-клеток к пищевым стимулам у пациентов с ожирением. После приема пищи у пациентов с нормальной массой тела подавляется секреция грелина в фундальных отделах желудка. Ниже расположенные К-клетки подвздошной кишки, секретирующие ГИП, повышают его продукцию в ответ на поступление нутриентов. Однако характер этих взаимосвязей осложнен как различиями в ответе на различные типы нутриентов

(преимущественно в ответ на жирную пищу), так и изменениями в продукции этих гормонов у пациентов с ожирением. Как уже было отмечено выше, пациенты с ожирением имеют неадекватно низкий уровень грелина натощак и ослабленный его ответ на прием пищи. Ранее в литературе были описаны взаимомодулирующие отношения ГПП-1 и грелина, с ингибирующим действием ГПП-1 на уровень грелина [21] и стимулирующим эффектом грелина на уровень ГПП-1. Однако эти данные были получены в экспериментальных исследованиях. Выявление взаимосвязи уровня грелина и ГИП стало интересной находкой нашего исследования. Еще одним фактором, способным повлиять на результаты и объяснить противоречия, является выявленная взаимосвязь уровня ГИП с уровнем диастолического АД. Из всех компонентов МС взаимосвязи АД с ГИП изучены в наименьшей степени. Имеются лишь единичные экспериментальные исследования [42, 43], продемонстрировавшие повышение АД при снижении уровня ГПП-1 и ГИП и вазодилатацию — при повышении. В этом свете выявленная ассоциация уровня ГИП с диастолическим АД является интересной находкой нашего исследования. Тот факт, что эта взаимосвязь обнаружена у нормотензивных пациентов, может быть объяснена тем, что у пациентов с АД взаимосвязи могут быть изменены терапией, назначенной по поводу АД. Отсутствие учета уровня АД в некоторых исследованиях может объяснять разнородность данных. В отличие от других исследований, мы не обнаружили связи уровня большинства изученных гормонов с уровнем липидов. Возможным объяснением вновь может быть тот факт, что пациенты, имевшие ранее диагностированную ДЛП, получали липидснижающую терапию, которая изменила возможные взаимосвязи.

Выводы

Подводя итог, мы можем заключить, что висцеральное ожирение и МС характеризуются нарушением чувствительности не только к лептину и грелину, что было отмечено в более ранних исследованиях, но и к ГПП-1. Фенотип ожирения, вероятно, оказывает влияние на изменение уровня как адипоцитокинов и грелина, так и инкретинов. Взаимосвязь с уровнем диастолического АД из инкретиновых гормонов была продемонстрирована только для ГИП. Из изученных гормонов с нарушениями углеводного обмена в наибольшей степени был связан уровень грелина. К сожалению, небольшое число пациентов с нарушениями углеводного обмена не позволило нам проанализировать связь изучаемых гормонов с различными его подтипа-

ми — повышенной гликемией натощак, НТГ и их сочетанием. Нельзя исключить, что эти подтипы в различной степени окажутся связаны с уровнями инкретиновых гормонов, регулирующих секрецию инсулина и уровнями адипоцитокинов и грелина, в большей степени связанных с ИР. Отсутствие четких связей нарушений углеводного обмена с инкретинами в нашем исследовании может объясняться тем, что различные подтипы предиабета были включены в одну группу. В целом ограничение нашего исследования заключается в небольшом количестве пациентов, что не позволяет проанализировать на должном уровне все изучаемые компоненты. Между тем даже при небольшом объеме выборки определены сложные и многофакторные связи уровня изученных гормонов с различными компонентами МС.

Финансирование / Financial support

Исследование было выполнено как часть научного проекта, поддержанного грантом Российского Научного Фонда (соглашение № 17–75–30052). / The study was carried out as a part of a research project supported by the Russian Scientific Foundation (agreement № 17–75–30052).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629–636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399–404. doi.org/10.1210/jc.2006-0513
3. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000;17(10):713–719. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00367.x
4. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2006;88(3):249–256. doi:10.1016/j.physbeh.2006.05.038
5. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1190. doi:10.3390/ijms20051190
6. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem*. 2005;51(3):578–585. doi:10.1373/clinchem.2004.045120
7. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453
8. Cervone DT, Sheremeta J, Kraft EN, Dyck DJ. Acylated and unacylated ghrelin directly regulate β -3 stimulated lipid turnover in rodent subcutaneous and visceral adipose tissue ex vivo but not in vivo. *Adipocyte*. 2019;8(1):1–15. doi:10.1080/21623945.2018.1528811
9. Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res*. 2003;52(1):61–66.
10. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(12):2974–2983. doi:10.1038/oby.2007.355
11. Babenko AY, Tikhonenko EV, Tsoy UA, Vasilieva EYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):30–38.
12. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(5):573–577.
13. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Endocrinol Metab*. 2005;288(1):228–235. doi.org/10.1152/ajpendo.00115.2004
14. Banks WA, Burney BO, Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides*. 2008;29(11):2061–2065. doi:10.1016/j.peptides.2008.07.001
15. Zhao Y, Burkow D, Song B. Mathematically modeling the role of triglyceride production on leptin resistance. In: Patnaik S, Jain V (eds.). *Recent Developments in Intelligent Computing, Communication and Devices — Proceedings of ICCD*. 2017:291–301. (Advances in Intelligent Systems and Computing; Vol. 752). Springer Verlag. doi.org/10.1007/978-981-10-8944-2_35
16. Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I. Ghrelin and blood pressure regulation. *Cur Hypertens Reports*. 2016;18(2):15. doi:10.1007/s11906-015-0622-5
17. Oner-Iyidoğan Y, Koçak H, Gürdöl F, Oner P, Issever H, Esin D. Circulating ghrelin levels in obese women: a possible association with hypertension. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):568–576. doi.org/10.1080/00365510701210186
18. Albaugh VL, Banan B, Antoun, J, Xiong Y, Guo Y, Ping J et al. Role of bile acids and GLP-1 in mediating the metabolic improvements of bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1041–1051.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.017
19. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019;128:94–105. doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010
20. Liu S, Liu R, Chiang YT, Song L, Li X, Jin T et al. Insulin detemir enhances proglucagon gene expression in the intestinal L cells via stimulating β -catenin and CREB activities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(6):740–751. doi:10.1152/ajpendo.00328.2011
21. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes*. 2003;52(2):252–259. doi.org/10.2337/diabetes.52.2.252
22. Hagemann D, Holst JJ, Gethmann A, Banasch M, Schmidt WE, Meier JJ. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) suppresses ghrelin levels in humans via increased insulin secretion. *Regul Pept*. 2007;143(1–3):64–68. doi.org/10.1016/j.regpep.2007.03.002
23. Gagnon J, Baggio LL, Drucker DJ, Brubaker PL. Ghrelin is a novel regulator of GLP-1 secretion. *Diabetes*. 2015;64(5):1513–1521. doi:10.2337/db14-1176

24. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016;7(20):572–598. doi:10.4239/wjd.v7.i20.572
25. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:17. doi:10.1186/1475-2840-9-17
26. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535–559. doi:10.1146/annurev-physiol-021113-170315
27. Sancho V, Trigo MV, Martrin-Duce A, Gonzrlez N, Acitores A, Arnés L et al. Effect of GLP-1 on D-glucose transport, lipolysis and lipogenesis in adipocytes of obese subjects. *Int J Mol Med*. 2006;17(6):1133–1137. doi.org/10.3892/ijmm.17.6.1133
28. Bertin E, Arner P, Bolinder J, Hagstrom-Toft E. Action of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1229–1234. doi.org/10.1210/jcem.86.3.7330
29. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide-1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide-1 receptor-dependent and — independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340–2350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739938
30. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3055–3061. doi.org/10.1210/jc.2003-031403
31. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest*. 2002;110(1):43–52. doi:10.1172/JCI15595
32. Yoon JS, Lee HW. Understanding the cardiovascular effects of incretin. *Diabetes Metab J*. 2011;35(5):437–443. doi:10.4093/dmj.2011.35.5.437
33. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
34. McIntosh CH, Widenmaier S, Kim SJ. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (Gastric Inhibitory Polypeptide; GIP). *Vitam Horm*. 2009;80:409–471. doi:10.1016/S0083-6729(08)00615-8
35. Møller KL, Vistisen D, Færch K, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is associated with lower low-density lipoprotein but unhealthy fat distribution, independent of insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485–493. doi:10.1210/jc.2015–3133
36. Ebert R, Nauck M, Creutzfeldt W. Effect of exogenous or endogenous gastric inhibitory polypeptide (GIP) on plasma triglyceride responses in rats. *Horm Metab Res*. 1991;23(11):517–521. doi:10.1055/s-2007-1003745
37. Alssema M, Rijkkelijkhuizen JM, Holst JJ, Teerlink T, Scheffer PG, Eekhoff EM et al. Preserved GLP-1 and exaggerated GIP secretion in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(4):421–430. doi:10.1530/EJE-13-0487
38. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, Doyle ME, Juhaszova M, Petraki K et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(3):550–559. doi:10.1152/ajpendo.00326.2004
39. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagonlike peptide-1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50(3):609–613. doi.org/10.2337/diabetes.50.3.609
40. Ceperuelo-Mallafre V, Duran X, Pachón G, Roche K, Garrido-Sánchez L, Vilarrosa N et al. Disruption of GIP/GIPR axis in human adipose tissue is linked to obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):908–919. doi:10.1210/jc.2013–3350
41. Timper K, Grisouard J, Sauter NS, Herzog-Radimerski T, Dembinski K, Peterli R et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide induces cytokine expression, lipolysis, and insulin resistance in human adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(1):1–13. doi.org/10.1152/ajpendo.00100.2012
42. Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, Uchida T, Watanabe A, Imakiire T et al. Direct effects of glucose, insulin, GLP-1, and GIP on bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla in neonatal Wistar rats. *Neuroscience*. 2017;344:74–88. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.12.039
43. Gao X, Lindqvist A, Sandberg M, Groop L, Wierup N, Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats. *Physiol Rep*. 2018;6(8):13685. doi:10.14814/phy2.13685
44. Беляева О. Д., Баженова Е. А., Березина А. В., Большакова О. О., Чубенко Е. А., Гаранина А. Е. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):309–314. [Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV, Bolshakova OO, Chubenko EA, Garanina AE et al. Adiponectin levels, lipid profile and glucose metabolism in patients with abdominal obesity. *Arterial Hypertension*. 2009;15(3):309–314. In Russian].
45. BabenkoAYu, SavitskayaDA, KononovaYA, TrofimovaAYu, Simanenkova AV, Vasilyeva EYu et al. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Res*. 2019;1365162. doi:10.1155/2019/1365162
46. Hussein MS, Abushady MM, Refaat S, Ibrahim R. Plasma level of glucagon-like peptide-1 in obese Egyptians with normal and impaired glucose tolerance. *Arch Med Res*. 2014;45(1):58–62. doi:10.1016/j.arcmed.2013.10.012
47. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*. 1996;38(6):916–919.
48. Faerch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: the ADDITION-PRO Study. *Diabetes*. 2015;64(7):2513–2525.
49. Matikainen N, Bogl LH, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, Kaprio J et al. GLP-1 responses are heritable and blunted in acquired obesity with high liver fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2014;37(1):242–251.
50. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia*. 1978;14(1):15–24.
51. Roust LR, Stessin M, Go VLW, O'Brien PC, Rizza RA, Service FJ. Role of gastric inhibitory polypeptide in postprandial hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol*. 1988;254(6Pt1):E767–74. doi.org/10.1152/ajpendo.1988.254.6.E767

Информация об авторах

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0559-697X;

Матвеев Георгий Александрович — аспирант, НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2695-4924;

Алексеенко Татьяна Игоревна — аспирантка, младший научный сотрудник НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4376-3721;

Деревицкий Илья Владиславович — инженер Национального центра когнитивных разработок, ИТМО, ORCID: 0000-0002-8624-5046;

Кокина Мария Александровна — врач лабораторной диагностики клиники диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Author information

Alina Y. Babenko, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0002-0559-697X;

Georgy A. Matveev, MD, Postgraduate Student, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0002-2695-4924;

Tatiana I. Alekseenko, MD, Postgraduate Student, Junior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0003-4376-3721;

Ilya V. Derevitskii, Engineer, National Center for Cognitive Development, National Center for Cognitive Technologies, ITMO University, ORCID: 0000-0002-8624-5046;

Maria A. Kokina, MD, Laboratory Diagnostics Specialist, Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Director General, Almazov National Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127- 073.12-008.331.1

Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления

А. Н. Рябиков^{1,2}, В. П. Гусева¹, Е. В. Воронина¹,
Ю. Ю. Палехина¹, С. Г. Шахматов^{1,2}, Е. Г. Веревкин¹,
М. В. Холмс³, М. Бобак⁴, С. К. Малютина^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск,
Россия

³ Отделение здравоохранения, Оксфордский университет,
Оксфорд, Великобритания

⁴ Университетский колледж Лондона, Лондон,
Великобритания

Контактная информация:

Гусева Варвара Петровна,
НИИТПМ — филиал ФГБНУ
«ФИЦ ИЦиГ СО РАН»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1,
Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: gusevaofficial@gmail.com

Статья поступила в редакцию
07.03.18 и принята к печати 24.04.19.

Резюме

Введение. Ультразвуковая оценка систолической деформации миокарда применяется для оценки контрактильности миокарда и идентификации ранних стадий сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса желудочков. Показано, что при артериальной гипертензии (АГ) с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) происходит снижение продольной деформации миокарда ЛЖ, однако эти результаты получены в группах пациентов с клинически манифестной АГ. Данные об изменениях систолической продольной деформации ЛЖ при АГ в общей популяции единичны и противоречивы. **Цель исследования** — оценить ассоциации пиковой систолической глобальной продольной деформации (global longitudinal strain, *GLS*) и скорости деформации (global strain rate, *GSR*) миокарда ЛЖ с повышенным и контролируемым артериальным давлением (АД) в популяционной выборке старше 55 лет. **Материалы и методы.** Кросс-секционное исследование базировалось на популяционной когорте (НАPIEE, Новосибирск). В случайной выборке ($n = 416$, 55–84 лет) при эхокардиографии оценены параметры *GLS* и *GSR* ЛЖ методом speckle tracking. Для статистического анализа применяли мультивариантные модели ANOVA. **Результаты.** Распространенность АГ в обследованной выборке составила 78,9%. Средние значения *GLS* составили $-18,7 \pm 3,79\%$ (Ме $-18,9\%$) и были ниже у мужчин ($-18,2 \pm 3,85\%$) по сравнению с женщинами ($-19,2 \pm 3,66\%$); $p = 0,005$. Средний показатель *GSR* составил $-0,84 \pm 0,17 \text{ s}^{-1}$ и не различался по полу. У лиц с АГ абсолютная величина *GLS* была ниже, чем у нормотензивных лиц: $-18,5 \pm 3,73\%$ против $-19,9 \pm 3,46\%$,

$p = 0,003$; различие сохранялось независимо от возраста, пола и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, $p = 0,011$, но нивелировалось при включении в модель индекса массы тела (ИМТ). Среди лиц с АГ наиболее низкий *GLS* был в группе «неэффективно леченных» и достоверно ниже, чем в нормотензивной группе независимо от возраста, пола и ИММ ЛЖ ($p = 0,008$). У лиц с АГ абсолютная величина *GSR* также была ниже, чем у лиц с нормотензией: $-0,83 \pm 0,17 \text{ с}^{-1}$ против $-0,90 \pm 0,17 \text{ с}^{-1}$, $p < 0,001$; различие сохранялось в мультивариантных моделях. Наиболее низкий показатель *GSR* также выявлен в группе «неэффективно леченных» и был ниже, чем в нормотензивной группе независимо от пола, возраста, ИМТ и ИММ ЛЖ ($p = 0,017$; $0,002$). Средние значения фракции выброса ЛЖ (Simpson) во всех группах были выше 50% без значимых межгрупповых различий ($p = 0,904$). **Заключение.** В обследованной популяционной выборке выявлена ассоциация параметров систолической глобальной продольной деформации и скорости деформации ЛЖ с наличием АГ, однако связь *GLS* с АГ существенно зависела от вклада массы тела. Среди гипертензивных лиц наиболее низкие показатели *GLS* и *GSR*, так же, как и выраженность гипертрофии ЛЖ, получены у «неэффективно леченных», что может отражать начальное снижение систолической функции ЛЖ при недостаточном контроле АД у лиц с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, глобальная деформация миокарда левого желудочка, скорость деформации миокарда, эхокардиография, контроль артериального давления

Для цитирования: Рябиков А. Н., Гусева В. П., Воронина Е. В., Палехина Ю. Ю., Шахматов С. Г., Веревкин Е. Г., Холмс М. В., Бобак М., Малютина С. К. Продольная деформация миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии в популяции: связь с артериальной гипертензией в зависимости от контроля артериального давления. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(6):653–664. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664

An association between echocardiographic left ventricle longitudinal strain and hypertension in general population depending on blood pressure control

A. N. Ryabikov^{1,2}, V. P. Guseva¹, E. V. Voronina¹,
Yu. Yu. Palekhina¹, S. G. Shakhmatov^{1,2}, Eu. G. Verevkin¹,
M. V. Holmes³, M. Bobak⁴, S. K. Malyutina^{1,2}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³ Medical Research Council Population Health Research Unit at the University of Oxford, Oxford, United Kingdom

⁴ University College London, London, United Kingdom

Corresponding author:

Varvara P. Guseva,
IPPM — branch of ICG SB RAS,
175/1 B. Bogatkova street,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: gusevaofficial@gmail.com

Received 7 March 2019;
accepted 24 April 2019.

Abstract

Background. Ultrasound assessment of myocardial strain allows non-invasive identification of early stages of heart failure with preserved ventricular ejection fraction. A decline of the left ventricle (LV) global longitudinal strain in hypertension (HT) accompanied by LV hypertrophy (LVH) was reported in clinical samples with manifest HT. Data on the relationship between longitudinal strain and blood pressure (BP) and HT in general population is lacking. **Objective.** We studied the relationship between LV peak systolic global longitudinal strain (*GLS*) and strain rate (*GSR*) in subjects with high and controlled BP from a general population sample aged over 55 years. **Design and methods.** The cross-sectional study was based on a population cohort (HAPIEE, Novosibirsk). In a random sample ($n = 416$, aged 55–84 years old) we performed echocardiography and evaluated *GLS* and *GSR* of

LV by speckle tracking technique. ANOVA multivariable models were applied. **Results.** In the studied sample, the prevalence of HT comprised 78,9%. The mean *GLS* value was $-18,7 \pm 3,79\%$, and it was lower in men than in women ($-18,2 \pm 3,85\%$ vs $-19,2 \pm 3,66\%$, $p = 0,005$). The mean *GSR* value was $-0,84 \pm 0,17s^{-1}$, and did not differ by sex. The absolute value of *GLS* in HT was lower than in normotensives: $-18,5 \pm 3,73\%$ vs $-19,9 \pm 3,42\%$, $p = 0,003$; this difference was independent of age, sex and LV myocardial mass index (IMM), $p = 0,011$; but it was attenuated in a multivariable-adjusted model including body mass index (BMI). In HT groups, the *GLS* was the lowest among those “treated ineffectively” and significantly lower than in normotensives independently of age, sex and myocardium mass index ($p = 0,008$). The absolute value of *GSR* in HT was lower than in normotensives: $-0,90 \pm 0,17 s^{-1}$ vs $-0,83 \pm 0,17s^{-1}$, $p < 0,001$; and persisted in multivariable models. *GSR* was the lowest among those “treated ineffectively” and significantly lower than in normotensives in multivariable models independently of age, sex, BMI and myocardial mass index ($p = 0,017$; $0,002$). The average values of LV ejection fraction (Simpson) in all groups were above 50% without significant inter-group differences ($p = 0,904$). **Conclusions.** In the studied population sample, *GLS* and *GSR* of LV were associated with HT; however, the association between *GLS* and HT was largely explained by BMI. In hypertensives, the lowest *GLS* and *GSR*, as well as higher extent of LVH, were found among those treated ineffectively, which might point at the initial reduction of systolic ventricular function in HT with inadequate BP control.

Key words: hypertension, left ventricle global longitudinal strain, strain rate, echocardiography, blood pressure control

For citation: Ryabikov AN, Guseva VP, Voronina EV, Palekhina YuYu, Shakhmatov SG, Verevkin EuG, Holmes MV, Bobak M, Malyutina SK. An association between echocardiographic left ventricle longitudinal strain and hypertension in general population depending on blood pressure control. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):653–664. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-653-664

Введение

Высокая распространенность и серьезное прогностическое значение определяют глобальность проблемы артериальной гипертензии (АГ). По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1 млрд людей в мире страдают АГ, что приводит ежегодно к 9,5 млн смертей от ее осложнений [1]. АГ сопровождается поражением органов-мишеней, в первую очередь, миокарда с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [2, 3]. ГЛЖ является доказанным предиктором риска сердечно-сосудистых исходов [4–6], в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Среднегодовая смертность при ХСН составляет 6%, а однолетняя смертность при клинически выраженной ХСН достигает 12% [7]. Выявление более ранних, чем гипертрофия, структурно-функциональных изменений сердца при повышении АД позволило бы взглянуть по-новому на профилактику прогрессирования АГ и развития ее осложнений.

Эхокардиографическое исследование является ведущим методом диагностики патологии сердца, в том числе сердечной недостаточности. Наиболее часто исследуются такие показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ), как фракция выброса, конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ). Однако нормальная фракция выброса ЛЖ сохраняется у 56% пациентов с клинически выраженной ХСН [8]. Оценка локальной сократимости остается преимущественно субъективной. В связи с этим активно

развиваются технологии, объективизирующие раннюю оценку дисфункции миокарда [9, 10]. Одним из таких подходов является исследование деформации и скорости деформации миокарда (Strain, Strain Rate) [11–13]. Ультразвуковая оценка деформации миокарда методикой “speckle tracking” позволяет неинвазивно получить представление о механике сокращения различных зон миокарда [14]. Технология использует автоматизированный компонент трассирования эндокарда и ее оператор-зависимую коррекцию, но интегральная оценка показателей более объективизирована по сравнению с оценкой объемов и фракции выброса ЛЖ. Обработка данных — наиболее важный источник возникновения вариабельности данных STI [13, 15]; на вариабельность измерений также влияют гемодинамический статус пациента, межоператорская вариабельность получения изображения. Несмотря на это, 2D STI — хорошо воспроизводимая методика [13, 16, 17]. Условия снижения вариабельности включают использование одинакового оборудования и программ обработки в серии исследований, обследование пациента в стандартных условиях, стандартизацию операторов и протокола получения изображения, обработку сохраненных данных offline единственным специалистом или с достаточной внутри- и межоператорской воспроизводимостью.

Проведенные в клинических группах исследования продемонстрировали, что глобальный продольный стрейн (Strain) может рассматриваться как количественный индекс глобальной систолической

функции ЛЖ, а его снижение — как индикатор ишемии, гипертрофии, инфильтрации миокарда, действия кардиотоксичных препаратов, отторжения миокарда и тяжелых системных заболеваний [18]. В настоящее время получены данные о снижении глобального продольного стрейна у лиц с АГ еще до развития гипертрофии ЛЖ, это относится преимущественно к клиническим группам с манифестной АГ [19–21]. Параметры деформации ЛЖ в неселективной популяции, где распределение гемодинамических параметров существенно шире и выраженность АГ варьирует от начальной до манифестной стадий, отличаются от клинических данных. В общей популяции связи параметров деформации миокарда с АГ и контролем артериального давления (АД) исследованы в немногочисленных работах [22–25] и изучены недостаточно. Кроме того, структурно-функциональные характеристики миокарда имеют популяционную специфичность. В России на популяционном уровне деформация ЛЖ не исследована, и данный анализ является новым и актуальным.

Целью исследования явилась оценка ассоциации глобальной продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ с АГ и эффективностью контроля АД в популяционной выборке в возрасте старше 55 лет. Тестируется гипотеза, что показатели систолического продольного стрейна и его скорости не связаны с наличием АГ и уровнем контроля АД, и их особенности могут определяться структурной ГЛЖ при АГ.

Материалы и методы

Исследование выполнялось на материале популяционной когорты, наблюдаемой в рамках долгосрочного международного проекта НАРИЕЕ (Новосибирск) по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Базовая выборка сформирована на основе избирательных списков среди жителей двух типичных районов города с помощью таблицы случайных чисел; дизайн, протокол и когорты проекта опубликованы ранее [26]. Настоящая работа выполнена в рамках изучения «здоровья при старении» (РНФ, РФФИ) на этапе повторного обследования когорты. Для инструментального анализа сформирована случайная подвыборка мужчин и женщин в возрасте 55–84 лет и обследована с откликом 83,6% ($n = 446$). Из анализа исключены лица с технически невозможной оценкой деформации миокарда (26 случаев; 5,8%) и неполными данными скрининга, в итоге в анализ включено 416 человек (176/240 м/ж). Дизайн исследования — кросс-секционное исследование. В случайной подвыборке

исследованы параметры глобальной систолической продольной деформации (Global Longitudinal Strain, *GLS*) и скорости деформации миокарда (Global Strain Rate, *GSR*) ЛЖ. Протокол исследования включал также стандартную эпидемиологическую оценку ССЗ, их факторов риска и параметров здоровья [26]. Использовали стандартизованные опросники (медицинская история АГ и лечения, история сахарного диабета (СД) и лечения, история ССЗ и других хронических заболеваний, привычки курения, потребления алкоголя, социально-демографические характеристики), 3-кратное измерение АД с последующим усреднением, антропометрию, оценку липидного спектра и глюкозы крови.

АД измеряли на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха, с точностью 2 мм рт. ст., использовали среднее из 3 измерений. АГ устанавливали по критериям АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [2, 3] и/или в случае приема антигипертензивной терапии в течение последних двух недель. Выделяли общепринятые в эпидемиологии категории АГ: 1) эффективный контроль АД — систолическое АД / диастолическое АД (САД/ДАД) $< 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивной терапии ($n = 66$); 2) неэффективный контроль АД — САД/ДАД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивной терапии ($n = 188$); 3) лица с АГ, не получающие антигипертензивную терапию ($n = 28$); 4) лица с АГ, не осведомленные о наличии у них АГ ($n = 49$). В группу контроля (0) вошли лица с нормотонзией ($n = 85$).

Критерием эффективного контроля считали уровни САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивной терапии. Ишемическую болезнь сердца устанавливали по эпидемиологическим критериям при стенокардии напряжения (Rose) или ишемических изменениях ЭКГ (МК 1-й, 4-й и 5-й классы), или медицинской истории инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, коронарной реваскуляризации (подтвержденной госпитализацией). Категорию «основных» ССЗ устанавливали при ишемической болезни сердца по указанным критериям или медицинской истории мозгового инсульта (подтвержденного госпитализацией). СД устанавливали при указании на СД с лечением в анамнезе или уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥ 7 ммоль/л.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на сканере Vivid 7 Dimension (GE HealthCare) с использованием матричного фазированного датчика 1,5–3,7 МГц тремя операторами. Сырые цифровые изображения сохраняли в архиве. Анализ ультразвуковых данных проводился в режиме offline одним исследователем — «ридером» (ВГ).

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННОЙ
ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКИ
(МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ 55–84 ЛЕТ,
НОВОСИБИРСК)**

Характеристики	M ± SD; n (%)
	Всего
Всего обследовано	416
Мужчины/женщины, n (%)	176 (42,3) / 240 (57,7)
Возраст, годы	67,8 ± 6,65
САД/ДАД, мм рт. ст.	145,5 ± 19,9 / 83,3 ± 10,4
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 5,42
ППТ, м ²	1,83 ± 0,18
ОТ/ОБ, у.е.	0,89 ± 0,07
ОХС, мг/дл	211,4 ± 44,9
ХС ЛПВП, мг/дл	50,1 ± 15,0
ТГ, мг/дл	130,9 ± 47,3
ХС ЛПНП, мг/дл	104,7 ± 39,6
Глюкоза, ммоль/л	6,39 ± 1,84
Курение, n (%)	
Не курит	276 (66,7)
Бывший курильщик	90 (21,7)
Курит	48 (11,6)
АГ, n (%)	331 (79,5)
Лечение АГ (среди лиц с АГ), n (%)	254 (76,7)
СД, n (%)	78 (18,6)
Лечение СД (среди лиц с СД), n (%)	40 (51,2)
ИБС, n (%)	53 (12,7)
ССЗ, n (%)	83 (20,0)
ММ ЛЖ, г	190,3 ± 55,1
ИММ ЛЖ, г/м ²	103,6 ± 25,0
ФВ ЛЖ (Simpson), %	52,1 ± 7,78
ИО ЛП, мл/м ²	27,2 ± 11,7
Е/А, у.е.	0,88 ± 0,28
GLS, %	-18,8 ± 3,71
GSR, с ⁻¹	-0,84 ± 0,17

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ППТ — площадь поверхности тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЛЖ — левый желудочек; ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИО ЛП — индекс объема левого предсердия; Е/А — отношение пиковых скоростей наполнения левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка; GSR — скорость глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка.

Операторы и «ридер» не имели информации о клинических данных пациента во время исследования. Всем участникам исследования выполнены стандартные эхокардиографические измерения и оценка продольной деформации миокарда ЛЖ методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D speckle tracking imaging, STI) при частоте кадров не менее 50/сек. Из записанных кинопетель мы выбирали как минимум 2 наилучших по качеству изображения сердечных цикла для анализа. После мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 2-, 3-, 4-камерной апикальной позиции определяли сегментарные (18) и глобальные показатели *GLS* и *GSR* (Q-analysis; EchoPAC BT113, Horten, Норвегия). При дефектной визуализации ≥ 2 сегментов ЛЖ случаи исключали из дальнейшей обработки. В анализ включали глобальный эндокардиальный *GLS* (endo). Из анализа исключены 26 технически неадекватных для измерения случаев (5,8%).

В подгруппе (n = 34) в слепом подходе были выполнены повторные эхокардиографические измерения основным «ридером» (reader) (ВГ) для оценки внутриисследовательской воспроизводимости, а также измерения «ридером» и супервайзером (AP) для оценки межисследовательской воспроизводимости. Коэффициенты воспроизводимости эндокардиального *GLS* составили: «интра-ридер» (intra-reader) $r = 0,85$ (intraclass correlation coefficient), коэффициент воспроизводимости по Bland–Altman — 2,9%; «интер-ридер» (inter-reader) $r = 0,67$; коэффициент воспроизводимости по Bland–Altman — 5,8%, что указывает на хороший уровень сопоставимости в обоих подходах.

Статистическую обработку проводили на основе пакета программ SPSS v.13.0. Проверка гипотезы о гауссовом распределении проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде среднего арифметического, среднеквадратичного отклонения и медианы (M, SD, Me). Распределение показателей *GLS* и *GSR* отличалось от нормального ($p < 0,01$), и при расчете параметрических статистик далее пользовались логарифмированными значениями (натуральное логарифмирование).

Оценку ассоциаций показателей *GLS* и *GSR* с наличием АГ и вариантами контроля АД выполняли с помощью анализа ANOVA (GLM), использовали критерий F (Фишера). Анализ проводили в нестандартизованной модели (модель 1) и в мультивариантных моделях, стандартизованных по возрасту и полу (модель 2), по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ) (модель 3), по возрасту, полу и индексированной на площадь поверхности тела массе миокарда ЛЖ (модель 4), а также при разде-

лении по полу. Дополнительно тестировали модели в условиях стандартизации по наличию основных ССЗ и СД. Критический уровень значимости p принимался $< 0,05$.

Результаты

Дескриптивные характеристики обследованной выборки представлены в таблице 1. В обследованной популяционной выборке в возрасте 55–84 лет средний показатель GSL составил $-18,7 \pm 3,79\%$ (Ме: $-18,9\%$) и у мужчин был ниже, чем у женщин $-18,2 \pm 3,85\%$ и $-19,2 \pm 3,66\%$ соответствен-

но ($p = 0,005$). Средний показатель GSR составил $-0,84 \pm 0,17 \text{ с}^{-1}$ (Ме: $-0,83$) и не различался у мужчин и женщин ($p = 0,877$). В таблице 2 представлены клинические и ультразвуковые характеристики в группах АГ. Группы различались по полу ($p < 0,001$), возрасту ($p < 0,001$), параметрам АД ($p < 0,001$), ИМТ ($p < 0,001$), частоте СД ($p = 0,016$) и сопутствующих ССЗ ($p = 0,002$), а также ряду эхокардиографических параметров.

Результаты оценки GLS в зависимости от принадлежности к определенной группе АГ представлены в таблице 3. У лиц с АГ средняя абсолютная

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОДГРУПП НОРМОТЕНЗИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ 55–84 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК), М ± SD; n (%)

Характеристики	Группы					<i>p</i> межгрупповое сравнение
	(0) Нормотензия	(1) АГ: контроль АД	(2) АГ: неэффективная терапия	(3) АГ: нет терапии	(4) АГ: не информирован, нет терапии	
Всего обследовано	85	66	188	28	49	
Мужчины/женщины, n (%)	35 (41,2) / 50 (58,8)	21 (31,8) / 45 (68,2)	71 (37,8) / 117 (62,2)	13 (46,4) / 15 (53,6)	36 (73,5) / 13 (26,5)	< 0,001
Возраст, годы	64,7 ± 5,64	69,2 ± 6,39	68,5 ± 6,81	68,4 ± 6,93	68,5 ± 6,43	< 0,001
САД, мм рт. ст.	123,9 ± 9,42	127,5 ± 9,32	158,1 ± 15,4	154,3 ± 14,5	152,0 ± 11,6	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	75,8 ± 6,72	76,1 ± 6,25	87,5 ± 9,82	91,1 ± 10,3	85,9 ± 9,7	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	27,3 ± 5,27	28,8 ± 4,47	30,9 ± 5,61	28,6 ± 4,74	27,8 ± 4,69	< 0,001
ППТ, м ²	1,78 ± 0,18	1,80 ± 0,19	1,85 ± 0,17	1,83 ± 0,18	1,87 ± 0,17	0,012
ОХС, мг/дл	217,6 ± 48,8	207,8 ± 43,2	208,9 ± 44,1	217,6 ± 46,4	211,4 ± 42,4	0,537
ХС ЛПВП, мг/дл	52,4 ± 14,8	49,2 ± 14,5	49,7 ± 15,6	51,8 ± 15,5	47,6 ± 13,2	0,419
ТГ, мг/дл	122,7 ± 70,4	132,2 ± 80,1	139,3 ± 84,3	113,9 ± 46,1	120,3 ± 53,8	0,227
ХС ЛПНП, мг/дл	112,1 ± 41,4	102,7 ± 36,9	99,5 ± 40,1	114,0 ± 42,0	109,0 ± 34,4	0,082
Глюкоза, ммоль/л	6,1 ± 1,37	6,38 ± 1,49	6,63 ± 2,3	6,05 ± 0,85	6,12 ± 1,21	0,124
Курение, n (%)						
Не курит	56 (65,9)	47 (71,2)	130 (69,9)	19 (67,9)	24 (49,0)	0,114
Бывший курильщик	17 (20,0)	12 (18,2)	42 (22,6)	5 (17,8)	14 (28,6)	
Курит	12 (14,1)	7 (10,6)	14 (7,5)	4 (14,3)	11 (22,4)	
СД, n (%)	7 (8,2)	18 (27,3)	41 (21,8)	4 (14,3)	6 (12,5)	0,016
Лечение СД (среди лиц с СД), n (%)	3 (42,8)	8 (44,4)	27 (65,8)	1 (25,0)	1 (16,6)	0,010
ИБС, n (%)	7 (8,2)	11 (16,7)	28 (14,9)	3 (10,7)	4 (8,2)	0,370
ССЗ, n (%)	7 (8,2)	20 (30,3)	46 (24,5)	3 (10,7)	7 (14,3)	0,002
ММ ЛЖ, г	165,5 ± 48,6	190,1 ± 64,9	199,1 ± 51,9	200,1 ± 68,6	193,5 ± 42,7	< 0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	93,2 ± 20,5	103,1 ± 29,0	108,0 ± 24,3	107,4 ± 30,5	102,3 ± 21,4	0,001
ФВ ЛЖ (Simpson), %	52,2 ± 7,05	52,5 ± 8,29	51,5 ± 7,90	53,1 ± 8,51	53,3 ± 7,51	0,551
ИО ЛП, мл/м ²	22,0 ± 7,28	27,1 ± 10,1	29,6 ± 12,5	30,9 ± 18,1	25,4 ± 9,47	< 0,001
Е/А, у.е.	0,90 ± 0,22	0,92 ± 0,36	0,87 ± 0,30	0,84 ± 0,24	0,86 ± 0,24	0,605
GLS , %	-19,8 ± 3,45	-18,8 ± 3,84	-18,3 ± 3,68	-19,2 ± 4,53	-18,7 ± 3,28	0,043
GSR , с ⁻¹	-0,90 ± 0,17	-0,83 ± 0,17	-0,81 ± 0,16	-0,87 ± 0,18	-0,85 ± 0,14	0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ИО ЛП — индекс объема левого предсердия; Е/А — отношение пиковых скоростей наполнения левого желудочка; GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка; GSR — скорость глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка.

Таблица 3

**ПРОДОЛЬНАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКЕ
(МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ 55–84 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК)**

Категории АГ / нормотензия	Средний GLS, М ± SD, %			
	Модель 1*	Модель 2*	Модель 3*	Модель 4*
(0) Нормотензия	-19,9 ± 3,46	-19,8 ± 3,40	-19,2 ± 3,49	-20,3 ± 3,30
(1) АГ	-18,5 ± 3,73	-18,7 ± 3,70	-18,7 ± 3,73	-18,7 ± 3,60
<i>P</i>	0,003	0,008	0,241	0,011
(0) Нормотензия	-19,9 ± 3,46	-19,8 ± 3,40	-19,3 ± 3,38	-20,0 ± 3,30
(1) АГ: контроль АД	-18,8 ± 3,84	-18,7 ± 3,82	-18,6 ± 3,81	-18,8 ± 3,94
(2) АГ: неэффективная терапия	-18,4 ± 3,67	-18,4 ± 3,58	-18,7 ± 3,40	-18,6 ± 3,52
(3) АГ: нет терапии	-19,2 ± 4,54	-19,3 ± 4,44	-19,2 ± 4,29	-19,9 ± 4,85
(4) АГ: не информирован, нет терапии	-19,2 ± 3,28	-19,1 ± 3,05	-19,0 ± 3,04	-18,7 ± 3,27
<i>P</i> межгрупповое сравнение	0,043	0,057	0,728	0,047
** <i>P</i> ₀₋₁	0,075	0,085	0,236	0,053
** <i>P</i> ₀₋₂	0,002	0,004	0,254	0,008
** <i>P</i> ₀₋₃	0,410	0,520	0,907	0,997
** <i>P</i> ₀₋₄	0,087	0,286	0,662	0,071

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; * — ANOVA, модель 1 — нестандартизированная, модель 2 — стандартизация по возрасту и полу, модель 3 — стандартизация по возрасту, полу и индексу массы тела, модель 4 — стандартизация по возрасту, полу и индексу массы миокарда левого желудочка; ** — *p* при попарном сравнении с группой нормотензии.

величина *GLS* была ниже, чем в нормотензивной группе: $-18,5 \pm 3,73\%$ против $-19,9 \pm 3,46\%$, $p = 0,003$, и различие сохранялось при стандартизации по возрасту, полу и индексу массы миокарда (ИММ) ЛЖ (модель 4; $p = 0,011$). При разделении лиц с АГ на подгруппы в зависимости от статуса лечения и контроля АД наиболее низкий показатель *GLS* отмечен у «неэффективно леченных»; он также был ниже, чем в нормотензивной группе, независимо от возраста, пола и ИММ ЛЖ (модель 4; $p = 0,008$). При включении в модель показателя ИМТ (модель 3) нивелировалась значимость ассоциаций продольного стрейна с наличием АГ ($p = 0,241$) и со степенью контроля АГ ($p = 0,254$).

Результаты оценки *GSR* в зависимости от группы АГ представлены в таблице 4. У лиц с АГ абсолютная величина *GSR* в нестандартизированной «модели 1» также была ниже, чем в нормотензивной группе: $-0,83 \pm 0,17 \text{ с}^{-1}$ против $-0,90 \pm 0,17 \text{ с}^{-1}$, $p < 0,001$; это различие оставалось значимым во всех моделях. При разделении лиц с АГ на подгруппы в зависимости от статуса лечения и контроля АД, показатель *GSR* в группах контроля АД и «неэффективно леченных» был ниже, чем в нормотензивной группе независимо от других факторов, оставаясь наименьшим в группе «неэффективно леченных»

($p = 0,002$ в модели 4). При дополнительной стандартизации по ИМТ (модель 3) *GSR* оставался более низким только у «неэффективно леченных» гипертензивных лиц по сравнению с нормотензивной группой ($p = 0,017$).

Учитывая различие подгрупп АГ по частоте основных ССЗ и СД, проанализирована серия из 16 мультивариантных моделей с дополнительной стандартизацией по наличию ССЗ или СД. Сохранялась обратная связь *GLS* с АГ ($p = 0,026$) и неэффективностью контроля АД ($p = 0,019$) независимо от пола, возраста, ИММ ЛЖ и наличия ССЗ. При стандартизации по наличию СД также сохранялись связи *GLS* с АГ ($p = 0,034$) и неэффективностью контроля АД ($p = 0,026$). Аналогично, дополнительное включение в мультивариантные модели ССЗ или СД не повлияло на значимость обратной связи *GSR* с АГ ($p = 0,020$ и $0,016$ соответственно) и неэффективным контролем АД ($p = 0,004$ и $0,003$ соответственно).

Среди лиц с АГ в группе (2) «неэффективного лечения АГ» большинство участников (85%) имели длительный стаж АГ (12 и более лет) и наиболее высокие показатели среднего АД: $158,2 \pm 15,5 / 87,5 \pm 9,8 \text{ мм рт. ст.}$ В группе (3) «без терапии» было около 70% лиц с длительным стажем АГ, и среднее АД со-

**СКОРОСТИ ПРОДОЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКЕ (МУЖЧИНЫ И ЖЕНЩИНЫ 55–84 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК)**

Заболевания	Средний <i>GSR</i> , М ± SD, с ⁻¹			
	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
(0) Нормотензия	-0,90 ± 0,17	-0,90 ± 0,17	-0,88 ± 0,17	-0,90 ± 0,16
(1) АГ	-0,83 ± 0,17	-0,83 ± 0,17	-0,83 ± 0,17	-0,83 ± 0,17
<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,033	0,008
(0) Нормотензия	-0,90 ± 0,17	-0,89 ± 0,17	-0,88 ± 0,17	-0,91 ± 0,16
(1) АГ: контроль АД	-0,83 ± 0,18	-0,83 ± 0,18	-0,83 ± 0,19	-0,84 ± 0,19
(2) АГ: неэффективная терапия	-0,81 ± 0,17	-0,81 ± 0,17	-0,82 ± 0,19	-0,81 ± 0,16
(3) АГ: нет терапии	-0,88 ± 0,19	-0,88 ± 0,19	-0,88 ± 0,15	-0,90 ± 0,17
(4) АГ: не информирован, нет терапии	-0,86 ± 0,15	-0,86 ± 0,16	-0,85 ± 0,14	-0,86 ± 0,15
<i>P</i> межгрупповое сравнение	0,001	0,003	0,121	0,009
** <i>p</i> ₀₋₁	0,010	0,027	0,079	0,052
** <i>p</i> ₀₋₂	< 0,001	< 0,001	0,017	0,002
** <i>p</i> ₀₋₃	0,525	0,676	0,929	0,879
** <i>p</i> ₀₋₄	0,155	0,251	0,329	0,235

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; * — ANOVA, модель 1 — нестандартизированная, модель 2 — стандартизация по возрасту и полу, модель 3 — стандартизация по возрасту, полу и индексу массы тела, модель 4 — стандартизация по возрасту, полу и индексу массы миокарда левого желудочка; ** — *p* при попарном сравнении с группой нормотензии.

ставило 154,3 ± 14,5 / 91,2 ± 10,3 мм рт. ст. В группе (1) «эффективного контроля АГ» участники с длительным стажем АГ составляли около половины, и среднее АД по определению было в пределах нормальных значений 127,6 ± 9,3 / 76,1 ± 6,3 мм рт. ст., а в группе (4), включавшей лиц, не информированных о наличии у них АГ, — лишь 37% имели длительный стаж заболевания со средним уровнем АД 152,1 ± 11,6 / 85,9 ± 9,7 мм рт. ст. (*p* < 0,001 для всех групп).

Обсуждение

В обследованной нами популяционной выборке в возрасте 55–84 лет выявлена ассоциация показателей глобальной продольной деформации *GLS* и скорости деформации *GSR* миокарда ЛЖ с наличием АГ независимо от возраста, пола, ИММ и наличия ССЗ или СД.

Эти результаты согласуются с данными ряда исследований, полученными в клинических группах [20, 27, 28]. Подобные немногочисленные исследования были невелики по объему и, помимо связи деформации миокарда с АГ, преимущественно показывали ее зависимость от наличия ГЛЖ. Так, Н. Kouzu и соавторы (2011) при обследовании 74 лиц с АГ и 55 контрольных субъектов показали

более низкую продольную деформацию в группе лиц с АГ по сравнению с контролем (и наименьшую — при концентрической ГЛЖ) [20]. J. Chen и соавторы (2007) отметили ранние локальные нарушения систолической функции при АГ с ГЛЖ — снижение пиковых сегментарных скоростей систолической деформации по длинной и короткой оси ЛЖ в сравнении с контрольной группой [27]. Имеются данные об использовании этой же ультразвуковой технологии STI в дифференциальной диагностике патологической и физиологической ГЛЖ. М. Saghir и соавторы (2007) показали, что у больных АГ в сравнении со спортсменами были схожие или более высокие показатели скручивания ЛЖ, базальной и апикальной ротации, а продольная деформация ЛЖ была снижена в группе АГ [29].

В то же время в единичных работах при АГ независимо от наличия ГЛЖ показано снижение продольного стрейна и *GSR* [30, 31] или продольного и циркулярного стрейна и *GSR* [32] и получены обратные связи продольного стрейна со стажем АГ и неконтролируемым АД независимо от ГЛЖ, СД и диастолических показателей [21].

В крупных популяционных исследованиях, в частности FLEMENGHO, детерминантами продольного и радиального стрейна и *GSR* были воз-

раст и относительная толщина стенок ЛЖ; антропометрические показатели (соотношение «окружность талии / окружность бедер» для продольного и ИМТ — для радиального стрейна) и частота сердечных сокращений для *GSR* [33]. Здесь при мультивариантной стандартизации уровень АД не являлся независимым предиктором деформации ЛЖ. В исследовании HUNT только пол и возраст были предикторами продольной деформации и *GSR* при мультивариантной оценке, что возможно, связано с проведением анализа в условно здоровой группе [34]. В то же время в мультицентровом проекте EROGH [22] АД было независимо связано с параметрами деформации и скорости деформации ЛЖ.

В обследованной нами популяционной выборке связь *GLS* с АГ в значительной мере объяснялась вкладом ИМТ, что согласуется с данными о вкладе антропометрических параметров в величину пиковой систолической деформации миокарда ЛЖ [33]. Среди гипертензивных лиц наиболее низкие параметры продольной деформации миокарда ЛЖ и скорости деформации получены в группе «неэффективно леченных» лиц с АГ. Именно показатель скорости систолической деформации миокарда *GSR* продемонстрировал в нашем исследовании ассоциацию с эффективностью контроля АГ, независимую от других факторов. Данный показатель рассматривается прокси-индикатором таких фундаментальных свойств миокарда, как податливость и показатель dp/dt [9].

Потенциальным механизмом снижения абсолютной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ при АГ может быть развитие фиброза (преимущественно субэндокардиальных слоев) при гипертензивном поражении миокарда. Это согласуется с данными новой ультразвуковой технологии 3D-STI о снижении эндокардиального *GSR*, но не эпикардиальных показателей у гипертензивных лиц [35], а также функциональными МРТ-исследованиями гипертрофированного миокарда, топографии и выраженности миокардиального фиброза [36]. Также у нелеченых гипертензивных лиц показана корреляция снижения продольного стрейна с уровнем тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1, маркером метаболизма коллагена миокардиального фиброза [37]. С клинической точки зрения, в нашем исследовании группа (2) пациентов «с неэффективным контролем АГ» характеризовалась самой высокой пропорцией лиц с большим стажем АГ (более 12 лет) и самым высоким средним уровнем АД по сравнению с другими группами гипертензивных лиц. Также группа «неэффективного контроля АГ» отличалась более высокими значениями ИММ ЛЖ и индекса объема

левого предсердия и самыми низкими показателями релаксации ЛЖ (по данным тканевой доплерографии митрального кольца), что свидетельствует о более тяжелом поражении у них миокарда как органа-мишени.

Заключение

В обследованной популяционной выборке (Новосибирск) в возрасте 55–84 лет выявлена ассоциация показателей глобальной продольной деформации и скорости деформации миокарда ЛЖ с АГ независимо от возраста, пола, массы миокарда ЛЖ и наличия ССЗ или СД, в то же время связь *GLS* с АГ существенно зависела от вклада массы тела. Анализ в популяции показал, что среди гипертензивных лиц наиболее низкие параметры продольной деформации миокарда ЛЖ получены в группе «неэффективно леченных»; это свидетельствует о начальном (субклиническом) снижении систолической функции ЛЖ при недостаточном контроле АД у лиц с АГ.

Благодарность / Acknowledgement

Авторы выражают благодарность с. н. с. Л. В. Щербаковой за участие в формировании базы данных, а также Dr. H. Pikhart, Dr. A. Peasey, Dr. D. Stefler, Dr. J. Hubacek за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи. / The authors would like to thank Senior Researcher L. V. Shcherbakova for the assistance in database development, Dr. H. Pikhart, Dr. A. Peasey, Dr. D. Stefler, Dr. J. Hubacek for their valuable comments and recommendations on study design and manuscript preparation.

Финансирование / Financial support

Проект НАPIEE поддержан грантом Wellcome Trust (WT081081AIA). Настоящее исследование поддержано грантами РФФИ № 14-45-0030-П, РФФИ № 19-013-00954 и бюджетом РАН (0324-2018-0001). / The project NAPEE is supported by the grant Wellcome Trust (WT081081AIA). The present study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation № 14-45-0030-P, Russian Foundation of Fundamental Investigations № 19-013-00954 and of the Russian Academy of Sciences (0324-2018-0001).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis WHO/DCO/WHO/2013.2. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
4. Sheridan E. Left ventricular hypertrophy. Ed. Sheridan DJ. London: Churchill Communications Europe Ltd.; 1998. 203 p.
5. Ryabikov A, Malyutina S, Shakhmatov S, Simonova G, Gafarov V. The prognostic differential of geometric patterns of left ventricular hypertrophy. *J Hypertension*. 2010;28: e402. doi:10.1097/01.hjh.0000379451.14187.26
6. Малютина С. К., Рябиков А. Н., Симонова Г. И., Шахматов С. Г., Гафаров В. В., Веревкин Е. Г. и др. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в сибирской популяции. Бюллетень СО РАМН. [Malyutina SK, Ryabikov AN, Simonova GI, Shakhmatov SG, Gafarov VV, Verevkin EG et al. Arterial hypertension and target-organ damage: Prognostic value of left ventricular hypertrophy in a Siberian population. *Bulletin of RAMN*. 2011;31(5):53–58. In Russian]
7. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. Diagnostics and treatment of CHF: SSHF, RCS and RSMST national guidelines (4th edition). *Heart Failure J*. 2013;14(7):379–472. In Russian].
8. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006;7(4):164–171. [Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. On behalf of the working group for EPOKhA-O-KhSN Study. Comparative characteristics of patients with CHF depending on ejection fraction by results of Russian multicenter study EPOKhA-O-KhSN. *Heart Failure J*. 2006;7(4):164–171. In Russian].
9. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар-М, 2012. 88 с. [Alekhin MN. Ultrasonic methods of assessment of myocardial deformation and their clinical significance. Moscow: Vidar-M, 2012. 88 p. In Russian].
10. Teske A, De Boeck B, Melman P, Sieswerda G, Doevendans P, Cramer M. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007;5(1):27. doi:10.1186/1476-7120-5-27
11. Marwick T, Leano R., Brown J, Sun J, Hoffmann R, Lysyansky P et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(1):80–84. doi:10.1016/j.jcmg.2007.12.007
12. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351–369. doi:10.1016/j.echo.2010.02.015
13. Voigt J, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick T, Houle H, Baumann R et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J. Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1–11. doi:10.1093/ehjci/jeu184
14. Sitia S, Tomasoni L, Turiel M. Speckle tracking echocardiography: a new approach to myocardial function. *World J Cardiology*. 2010;2(1):1. doi:10.4330/wjc.v2.i1.1
15. Negishi K, Lucas S, Negishi T, Hamilton J, Marwick TH. What is the primary source of discordance in strain measurement between vendors: imaging or analysis? *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(4):714–720. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.11.021
16. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P et al. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1258–1266. doi:10.1016/j.echo.2013.07.002
17. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171–1181. doi:10.1016/j.echo.2015.06.011
18. Павлюкова Е. Н., Карпов П. С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. Терапевтический архив. 2012;84(9):11–16. [Pavliukova EN, Karpov RS. Deformation, rotation, and axial torsion of the left ventricle in coronary heart disease patients with its severe dysfunction. *Ter Arkh*. 2012;84(9):11–16. In Russian].
19. Дзяк Г. В., Колесник М. Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и разной степенью гипертрофии левого желудочка. Кардиология. 2014;54(6):9–14. [Dzyak GV, Kolesnik MY. Myocardial deformation and rotation in hypertensive men with different degrees of left ventricular hypertrophy. *Kardiologija*. 2014;54(6):9–14. In Russian].
20. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(2):192–199. doi:10.1016/j.echo.2010.10.020
21. Bendiab NST, Meziane-Tani A, Ouabdesselam S, Methia N, Latreche S, Henaoui L et al. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *EJPC*. 2017;24(14):1463–1472. doi:10.1177/2047487317721644
22. Sakiewicz W, Kuznetsova T, Kloch-Badelek M, Dhooge J, Ryabikov A, Kunicka K et al. Tissue Doppler indexes of left ventricular systolic function in relation to the pulsatile and steady components of blood pressure in a general population. *J Hypertens*. 2012;30(2):403–410. doi:10.1097/HJH.0b013e32834ea41b
23. Kuznetsova T, Nijs E, Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, Haddad F et al. Temporal changes in left ventricular longitudinal strain in general population: Clinical correlates and impact on cardiac remodeling. *Echocardiography*. 2019;36(3):458–468. doi:10.1111/echo.14246
24. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a

community-based cohort. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1301–1309. doi:10.1002/ejhf.154

25. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R et al. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005521. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521

26. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;18(6):255–265. doi:10.1186/1471-2458-6-255

27. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Canadian J Cardiol.* 2007;23(12):957–961. doi:10.1016/S0828-282X(07)70857-7

28. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *Eur J Heart Failure.* 2015;17(12):1240–1251. doi:10.1002/ejhf.403

29. Saghier M, Areces M, Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(2):151–157. doi:10.1016/j.echo.2006.08.006

30. Monaster S, Ahmad M, Braik A. Comparison between strain and strain rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: a speckle-tracking study. *Menoufia Med J.* 2014;27(2):322. doi:10.4103/1110-2098.141691

31. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: A three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(9):730–738. doi:10.1093/ehjci/jes026

32. Hensel K, Andreas Jenke A, Leischik R. Speckle-tracking and tissue-Doppler stress echocardiography in arterial hypertension: a sensitive tool for detection of subclinical LV impairment. *BioMed Res Int.* 2014;2014:472562. doi:10.1155/2014/472562

33. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard R et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J.* 2008;29(16):2014–2023. doi:10.1093/eurheartj/ehn280

34. Dalen H, Thorstensen A, Aase S, Ingul C, Torp H, Vatten L et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging.* 2010;11(2):176–183. doi:10.1093/ejehocardi/jep194

35. Saeki M, Sato N, Kawasaki M, Tanaka R, Nagaya M, Watanabe T et al. Left ventricular layer function in hypertension assessed by myocardial strain rate using novel one-beat real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography with high volume rates. *Hypertens Res.* 2015;38(8):551–559. doi:10.1038/hr.2015.47

36. Wang S, Hu H, Lu M, Sirajuddin A, Li J, An J et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in hypertension and associated with left ventricular remodeling. *Eur Radiol.* 2017;27(11):4620–4630. doi:10.1007/s00330-017-4841-9

37. Kang S, Lim H, Choi B, Choi S, Hwang G, Yoon M et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):907–911. doi:10.1016/j.echo.2008.01.015

Информация об авторах

Рябиков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России;

Гусева Варвара Петровна — аспирант НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»;

Воронина Екатерина Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»;

Палехина Юлия Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»;

Шахматов Сергей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России;

Веревкин Евгений Георгиевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»;

Холмс Майкл — MD, PhD, научный сотрудник Отделения здравоохранения Оксфордского университета;

Бобак Мартин — MD, PhD, профессор эпидемиологии, заместитель руководителя кафедры эпидемиологии и здравоохранения Университетского колледжа Лондона;

Малютина Софья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России.

Author information

Andrey N. Ryabikov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS; Professor, Chair of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University;

Varvara P. Guseva, MD, Post-Graduate Student, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS;

Ekaterina V. Voronina, MD, Junior Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS;

Yulia Yu. Palekhina, MD, Specialist of Ultrasound Diagnostics, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS;

Sergey G. Shakhmatov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS; Teaching Assistant, Chair of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University;

Evgeny G. Verevkin, PhD in Biological Science, Senior Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS;

Michael Holmes, MD, PhD, Research Fellow, Medical Research Council Population Health Research Unit, University of Oxford;

Bobak Martin, MD, PhD, Professor of Epidemiology, Deputy Head, Department of Epidemiology & Public Health, University College London;

Sofya K. Malyutina, MD, PhD, Professor, Head, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, IIPM — branch of ICG SB RAS; Professor, Chair of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.31.331.1

Влияние частоты сердечных сокращений, приверженности к антигипертензивной фармакотерапии и физическим нагрузкам на течение артериальной гипертензии 1-й степени

Т. А. Мангилева

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

Контактная информация:

Мангилева Татьяна Александровна,
ФГАОУ ВО
«КФУ им. В. И. Вернадского»,
бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь,
Россия, 295051.
E-mail: elnego@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
16.08.18 и принята к печати 10.09.19.*

Резюме

Цель исследования — проанализировать влияние гемодинамических и метаболических показателей, а также приверженности к терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени на прогноз заболевания. **Материалы и методы.** 67 больных АГ 1-й степени были обследованы дважды со средним интервалом $71,3 \pm 10,5$ месяца. Во время начального и заключительного обследования измеряли офисное артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали индекс массы тела, проводили суточное мониторирование АД. Первичное обследование включало определение общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР); проведение глюкозотолерантного теста с одновременным измерением концентрации инсулина и глюкозы. Во время повторного визита с помощью структурированных опросников выявляли изменения стиля жизни, изучали приверженность больных к лечению. При повторном обследовании была выделена группа пациентов с отрицательной динамикой заболевания, в которую вошли 11 больных АГ 1-й степени: 5 пациентов с повышением уровней АД, 3 пациента с инфарктом миокарда, 2 пациента с прогрессированием стенокардии, 1 случай внезапной смерти. **Результаты.** При проведении теста толерантности к глюкозе концентрация инсулина была существенно выше у пациентов с отрицательной динамикой заболевания в дальнейшем. Исходная ЧСС натощак и постпрандиально превышала 80 ударов в минуту преимущественно у больных, у которых при проспективном наблюдении было зафиксировано повышение АД или развитие осложнений (91 % против 21 %, $p < 0,001$). Прогрессирование заболевания и развитие осложнений выявлены лишь в случае сочетания исходно повышенной ЧСС и высокого (очень высокого) сердечно-сосудистого риска. Только у обследованных с очень высоким риском зарегистрированы основные сердечно-сосудистые события — прогрессирование стенокардии, развитие острого инфаркта миокарда и внезапная смерть. Низкая приверженность к терапии существенно ухудшала прогноз при АГ 1-й степени: большинство (80 %) больных с отрицательной динамикой заболевания нерегулярно принимали антигипертензивные препараты. 60 % пациентов с негативным прогнозом снизили интенсивность регулярных физических нагрузок. Рост регулярных физических нагрузок наблюдался

только у пациентов с содержанием СЭФР в крови более 200 пг/мл. **Заключение.** ЧСС более 80 ударов в минуту оказывает неблагоприятное влияние на прогноз у больных АГ 1-й степени с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском. Прогрессирование заболевания и развитие осложнений чаще наблюдаются у пациентов, нерегулярно принимающих антигипертензивные препараты и/или снизивших уровень физических нагрузок.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогноз, частота сердечных сокращений, приверженность к лечению, гиперинсулинемия, сосудистый эндотелиальный фактор роста

Для цитирования: Мангилева Т. А. Влияние частоты сердечных сокращений, приверженности к антигипертензивной фармакотерапии и физическим нагрузкам на течение артериальной гипертензии 1-й степени. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):665–673. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-665-673

The effects of heart rate, adherence to antihypertensive pharmacotherapy and physical exercise on clinical course of first grade hypertension

T. A. Mangileva

Crimea Federal University named by V. I. Vernadskiy, Simferopol, Russia

Corresponding author:

Tatyana A. Mangileva,
CFU n.a. V. I. Vernadskiy,
5/7 Lenin's boulevard, Simferopol,
295051 Russia.
E-mail: elnego@mail.ru

*Received 16 August 2018;
accepted 10 September 2019.*

Abstract

Objective. To analyze the prognostic effects of metabolic and hemodynamic characteristics and adherence to treatment in patients with first grade arterial hypertension (HTN). **Design and methods.** We have examined twice (with interval $71,3 \pm 10,5$ months) 67 patients with first grade HTN. Baseline and final investigations included office blood pressure (BP) measurements, heart rate and body mass index calculation, ambulatory BP monitoring. In addition, at baseline we assessed the levels of total cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, vascular endothelial growth factor, glucose and insulin. We also performed glucose tolerance test. At follow-up, life style changes and adherence to treatment were assessed via structured questionnaires. Eleven patients with adverse outcomes composed a separate subgroup including 5 with HTN worsening, 2 with angina pectoris worsening, 3 with myocardial infarction, 1 case of sudden death. **Results.** Insulin levels at glucose tolerance test was higher in patients with adverse outcomes. At baseline, fasting and postprandial heart rate was greater than 80 bpm in 91 % of patients with first grade HTN who developed adverse outcomes and in 21 % in the rest of the group ($p < 0,001$). Disease progression and complication development were registered only in patients with both high/very high cardiovascular risk and heart rate greater than 80 bpm. Only in patients with very high cardiovascular risk major cardiovascular events were detected. Low adherence to treatment significantly worsened prognosis: the majority (80%) of patients with adverse outcomes took antihypertensive drugs irregularly; 60% patients with adverse outcomes reduced level of physical activity. Increment in regular physical activity was found more frequently in patients with serum vascular endothelial growth factor > 200 pg/ml. **Conclusions.** Heart rate greater than 80 bpm is associated

with unfavorable prognostic effect in patients with first grade HTN and high/very high total cardiovascular risk. Disease progression and complication development are more frequent in patients with irregular therapy and/or those who reduced physical activity level.

Key words: hypertension, prognosis, heart rate, treatment adherence, hyperinsulinemia, vascular endothelial growth factor

For citation: Mangileva TA. The effects of heart rate, adherence to antihypertensive pharmacotherapy and physical exercise on clinical course of first grade hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):665–673. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-665-673

Введение

По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения Российской Федерации составляет 44% (46,4% у мужчин и 41,7% у женщин) [1], еще у 14,9% пациентов регистрируется высокое нормальное артериальное давление (АД) [2]. По данным европейских исследователей, АГ встречается у 30–35% взрослых людей и ее распространенность увеличивается с возрастом [3]. В связи с высокой распространенностью и доказанным риском АГ все больше внимания уделяется определению порогового и целевого уровней АД при АГ, времени начала антигипертензивной терапии и совершенствованию подходов к ведению пациентов с начальным повышением АД. Традиционно в Российских, Европейских и Американских рекомендациях по АГ [3–5] пороговым уровнем АД для постановки диагноза «артериальная гипертензия» считается 140/90 мм рт. ст. Однако в последних Американских рекомендациях изменена классификация АГ в сторону снижения порогового АД до 130/80 мм рт. ст. и соответственно трансформированы показания к медикаментозной терапии [6]. В новых Европейских рекомендациях 2018 года классификация АГ остается прежней, однако медикаментозное лечение предлагается начинать при АГ 1-й степени у всех пациентов независимо от степени риска, а в отдельных случаях даже при высоком нормальном АД [7]. Данные изменения направлены на улучшение прогноза при АГ, который наряду с уровнем АД зависит от многих факторов.

Целью настоящего исследования является анализ влияния ряда гемодинамических и метаболических показателей, а также приверженности к терапии больных АГ 1-й степени на прогноз заболевания.

Материалы и методы

67 больных АГ 1-й степени, средний возраст которых составил $50,2 \pm 8,1$ года, были обследованы при первом визите, ряд исследований был продублирован при повторном визите, который состоялся в среднем через 6 лет (от 3,5 до 8 лет). В исследо-

вание не включали пациентов с симптоматической АГ, больных, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, пациентов после коронарной реваскуляризации, с заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше второго функционального класса (ФК) или хроническими заболеваниями почек второй стадии и выше.

Согласно действующим на момент окончания исследования Российским и Европейским рекомендациям [3, 4], больные с диагнозом стенокардии напряжения I–III ФК, поставленном на основании клинических признаков и данных велоэргометрии, составили группу очень высокого дополнительного риска, в которую вошли 29% пациентов. Высокий общий сердечно-сосудистый риск, диагностированный на основании выявления гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии и множественных (более 3) факторов риска, отмечался в 44% случаев. Средний риск (наличие только 1–2 факторов риска) был выявлен у 27% пациентов с АГ 1-й степени.

Офисное измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД) при первичном обследовании проводили в отсутствие антигипертензивной фармакотерапии. Контрольные измерения офисного и амбулаторного АД в среднем через 6 лет после исходного осуществляли в условиях, привычных для пациента на момент обследования — на фоне медикаментозного лечения или без него.

Для СМАД использовали аппарат ВРlab («Петр Телегин», Россия), мониторинг проводили по стандартной методике [8]. В исследовании анализировали показатели среднего уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за различные временные периоды — сутки, день или ночь. Суточный индекс АД рассчитывали по формуле:

$$((A_{дн} - A_{ночь}) / A_{дн}) \times 100\%,$$

где $A_{дн}$ — артериальное давление днем, $A_{ночь}$ — артериальное давление ночью. Вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение от сред-

него значения САД и ДАД днем или ночью. Наличие АГ подтверждалось данными СМАД, если среднесуточное САД превышало 130 мм рт. ст., ДАД — 80 мм рт. ст. [3]. Первично СМАД было проведено у 86% пациентов, повторно — у 50% больных.

С восьми до девяти часов утра натощак, а также через 1 и 2 часа после приема 75 г глюкозы определяли среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС). При первичном обследовании утром натощак определяли содержание инсулина (тест-система DRG Diagnostics: Германия, США), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) (тест-система eBioscience: Австрия), глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) и триглицеридов. Кроме того, инсулин и глюкозу повторно определяли через 1 и 2 часа от начала глюкозотолерантного теста (ГТТ). При первичном и повторном обследовании производилось взвешивание пациентов и расчет индекса массы тела (ИМТ). Никто из пациентов на момент обследования и в течение 3 дней до него не получал медикаментозного лечения.

Всем пациентам, включенным в исследование, изначально была рекомендована нормализация образа жизни, больным с высоким и очень высоким риском сразу же были назначены антигипертензивные препараты. При последующем амбулаторном посещении врачей или госпитализации всем пациентам была назначена фармакотерапия АГ. 32 (48%) больных использовали комбинированное лечение, 23 (34%) — монотерапию, 12 (18%) пациентов самовольно отказались от медикаментозного лечения. Дозы используемых медикаментов и конкретные препараты могли меняться во время наблюдения.

Комплаентными (приверженными) к лечению согласно опроснику Мориски–Грина [9] считали больных, набравших 4 балла. Пациентов, принимавших медикаменты, но набравших менее 4 баллов, классифицировали как лечившихся эпизодически. По результатам опроса была выделена группа больных (18% от общего числа обследованных), которые самовольно полностью отказались от фармакотерапии сразу после ее назначения.

При заключительном осмотре наряду с приверженностью к лечению выявляли значимые изменения стиля жизни, обращая особое внимание на уровень физической активности. Проводилось измерение офисного АД, СМАД, рассчитывался ИМТ.

По результатам обследования пациентов разделили на группы с наличием и отсутствием отрицательной динамики заболевания. Отрицательная динамика подразумевала увеличение офисного и/или

среднесуточного АД (> 10 мм рт. ст. для САД, > 5 мм рт. ст. для ДАД) при повторном визите в сочетании с оценкой пациентом динамики заболевания как ухудшение. Поскольку АГ является фактором риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, больных с увеличением ФК стенокардии, развитием инфаркта миокарда и умерших внезапно отнесли к категории пациентов с отрицательной динамикой независимо от показателей АД у этих больных. В группу с отрицательной динамикой вошли 3 пациента, перенесшие инфаркт миокарда; 2 больных, у которых увеличился ФК стенокардии напряжения, 5 пациентов с ростом АД и 1 случай внезапной смерти.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования. Работа одобрена комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Для анализа полученных результатов использовали программы Statistica 12, VoxPlotR, JASP. Проверку гипотезы соответствия нормальному закону распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка, равенство дисперсий двух выборок оценивали, используя критерий Левина. Сравнение независимых и зависимых выборок для данных, имевших нормальное распределение, проводили при помощи непарного или парного t-критерия Стьюдента соответственно. Непараметрические критерии Манна–Уитни для независимых выборок или Уилкоксона для связанных выборок использовали при распределении, отличном от нормального, и при сравнении с малой выборкой. Корреляционный анализ проводили с оценкой коэффициента корреляции Пирсона при нормальном распределении и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для сравнения дискретных данных при анализе таблиц сопряженности применяли двусторонний точный критерий Фишера. В качестве критического уровня значимости использовали значение $\alpha = 0,05$, то есть статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — $M (SD)$ или доли (пропорции) и 95-процентного интервала (95% ДИ).

Результаты

Сравнение показателей, полученных при первичном обследовании, в группах больных АГ 1-й степени с наличием и отсутствием отрицательной динамики заболевания за время наблюдения приведено в таблице. Группы исходно не отличались по возрасту, полу и ИМТ. Не обнаружено прогно-

стической значимости показателей офисного САД и ДАД при первичном обследовании. Анализ результатов СМАД, проведенного при первичном обследовании, также не выявил различий уровня и вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время и степени снижения АД ночью. Показатели липидограммы не отличались у обследованных с наличием и отсутствием негативного прогноза.

Среди больных АГ 1-й степени с ухудшением состояния высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск был выявлен в 91 % случаев, в группе сравнения — у 41 % обследованных ($p = 0,0028$), частота выявления среднего риска составила 9% и 59% соответственно ($p = 0,0028$) (табл.). Отношение шансов (ОШ) прогрессирования заболевания в этих группах составило 14,4 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) от 1,8 до 117,6). Только у обследованных с очень

высоким сердечно-сосудистым риском зарегистрированы основные сердечно-сосудистые события — прогрессирование стенокардии, развитие острого инфаркта миокарда и внезапная смерть.

Концентрация глюкозы на фоне проведения ГТТ теста не отличалась у больных АГ 1-й степени с позитивным и негативным прогнозом (натощак — $p = 0,42$, через 1 час от начала ГТТ — $p = 0,35$ и через 2 часа — $p = 0,18$). Исходное содержание инсулина натощак ($p = 0,02$), через 1 час ($p = 0,006$) и через 2 часа ($p = 0,03$) после стандартной нагрузки глюкозой было существенно выше у пациентов с прогрессированием АГ и развитием осложнений в дальнейшем (табл.). Концентрация инсулина менее 10 мкЕД/мл натощак и 60 мкЕД/мл постпрандиально не встречалась у больных с отрицательной динамикой заболевания, однако более высокий уровень инсулинемии до и после стандартной на-

Таблица

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатель	Отсутствие отрицательной динамики (n = 56)	Наличие отрицательной динамики (n = 11)	p
Возраст, годы	49,8 (8,4)	51,9 (6,6)	0,44
ИМТ исходно, кг/м ²	31,5 (4,3)	31,0 (5,4)	0,71
ИМТ повторно, кг/м ²	31,4 (4,5)	30,7 (5,6)	0,49
Офисное САД, мм рт. ст.	147,3 (15,1)	142,5 (14,2)	0,52
Офисное ДАД, мм рт. ст.	92,4 (8,7)	89,2 (8,8)	0,57
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	145,4 (13,3)	139,4 (1,1)	0,13
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	89,8 (9,3)	86,7 (8,4)	0,33
Ночное снижение САД, %	10,0 (5,1)	7,2 (5,0)	0,12
Ночное снижение ДАД, %	12,3 (6,4)	8,1 (7,3)	0,07
ХС, ммоль/л	5,4 (1,3)	5,9 (0,9)	0,22
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,4)	1,1 (0,4)	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (1,6)	3,5 (1,1)	0,76
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,1)	1,4 (0,6)	0,77
Высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, %	41 (28; 54)	91 (74; 108)	0,028
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,9 (1,0)	5,3 (1,4)	0,42
Глюкоза через 1 ч от начала ГТТ, ммоль/л	7,2 (1,9)	8,4 (2,9)	0,35
Глюкоза через 2 ч от начала ГТТ, ммоль/л	5,0 (1,5)	6,2 (2,2)	0,18
Инсулин натощак, мкЕД/мл	15,4 (6,2)	28,5 (21,2)	0,02
Инсулин через 1 ч от начала ГТТ, мкЕД/мл	55,6 (24,5)	92,2 (33,2)	0,006
Инсулин через 2 ч от начала ГТТ, мкЕД/мл	21,4 (14,6)	56,0 (40,6)	0,03
ЧСС утром натощак, уд./мин	67,7 (8,1)	85,2 (13,3)	< 0,0001
ЧСС через 1 ч от начала ГТТ, уд./мин	71,8 (9,0)	85,5 (13,5)	< 0,0001
ЧСС через 2 ч от начала ГТТ, уд./мин	72,5 (8,8)	88,0 (10,2)	0,03
% больных, уменьшивших физические нагрузки	23 (8; 38)	60 (48; 72)	0,013
% пациентов, эпизодически принимавших антигипертензивные препараты	36 (23; 49)	80 (56; 104)	0,007

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — общий холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТГ — триглицериды. Результаты представлены в виде: M (SD) или пропорция и (95-процентный доверительный интервал).

грузки глюкозой наблюдался как при негативном, так и при позитивном прогнозе, что не позволяет рекомендовать данные показатели в качестве пороговых значений при прогнозировании течения заболевания.

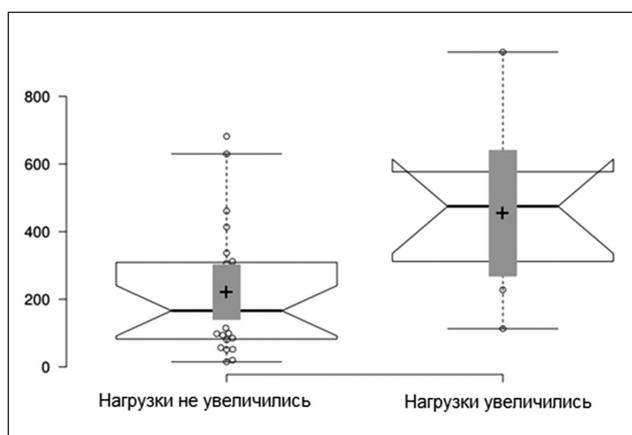
У больных без отрицательной динамики выявлена прямая умеренная корреляция содержания глюкозы натощак и через 1 час от начала ГТТ ($r = 0,7$ (0,41; 0,85), $p < 0,001$); а также инсулина через 1 и 2 часа после стандартной нагрузки глюкозой ($r_s = 0,6$ (0,11; 0,83), $p = 0,02$). У пациентов с отрицательной динамикой заболевания на фоне существенно более высокого содержания инсулина натощак и постпрандиально отмечалась положительная сильная корреляция показателей гликемии через 1 и 2 часа от начала ГТТ ($r_s = 0,8$ (0,98; 0,15), $p = 0,04$) и отрицательная умеренная корреляция концентрации инсулина и глюкозы натощак ($r_s = -0,7$ (-0,91; -0,05), $p = 0,04$).

Прогрессирование АГ и/или развитие осложнений были характерны для больных с более высокой исходной ЧСС натощак и/или постпрандиально (табл.), причем в большинстве (91 %) случаев ЧСС у них превышала 80 ударов в минуту. Среди остальных пациентов ЧСС выше 80 ударов в минуту была зафиксирована только в 21 % случаев ($p = 0,009$; ОШ = 36,7, 95 % ДИ от 4,4 до 287,6). Следует подчеркнуть тот факт, что у пациентов со средним риском и ЧСС более 80 ударов в минуту ухудшения состояния зарегистрировано не было. Отрицательное влияние повышенной ЧСС зафиксировано лишь у больных с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском, среди которых при ЧСС более 80 ударов в минуту ухудшение состояния отмечалось в большинстве (78 %) случаев.

Немедикаментозные способы лечения АГ включали диету, увеличение регулярных физических нагрузок, снижение массы тела и отказ от вредных привычек. ИМТ, рассчитанный при первичном и повторном обследовании, не отличался у больных с отрицательным прогнозом и остальных пациентов.

Увеличение физических нагрузок за истекший период отмечало 27 % обследованных. У этих пациентов отмечалась более высокая концентрация (455 (242) против 220 (187) пг/мл, $p = 0,009$) СЭФР, чем у остальных больных АГ 1-й степени (рис.). Уровень СЭФР у всех пациентов с ростом физической активности был более 200 пг/мл, тогда как среди остальных обследованных концентрация СЭФР менее 200 пг/мл встречалась в 52 %. Определение содержания СЭФР в крови имеет значение при прогнозировании приверженности к регулярным физическим нагрузкам, причем пороговым значением можно считать 200 пг/мл.

Рисунок. Концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста у больных артериальной гипертензией 1-й степени, увеличивших физические нагрузки, и у остальных пациентов



Больные с отрицательной динамикой заболевания чаще, чем остальные пациенты, снижали уровень физической активности (60 % против 23 %, $p = 0,013$) (табл.). Большинство пациентов с положительной динамикой или отсутствием динамики заболевания поддерживали прежний уровень физических нагрузок или увеличили его (ОШ = 5,8, 95 % ДИ от 1,5 до 19,7).

О регулярном многолетнем приеме антигипертензивных средств при заключительном анкетировании сообщило 39,4 % пациентов с АГ 1-й степени.

По результатам опроса была выделена подгруппа больных (12 человек), которые самовольно полностью отказались от фармакотерапии. Средний возраст в этой подгруппе составил $44,8 \pm 8,4$ года (мужчины — 100 %), у 83 % пациентов был выявлен средний сердечно-сосудистый риск, у 17 % — высокий риск. В 92 % случаев эти пациенты модифицировали свой образ жизни (начали регулярно заниматься физкультурой, прекратили злоупотреблять алкоголем, курить и/или похудели). Ни у кого из обследованных данной подгруппы не было зарегистрировано отрицательной динамики заболевания при среднесрочном наблюдении.

43 % больных лечились эпизодически. Возраст, ИМТ, АД и уровень общего сердечно-сосудистого риска не отличались у больных, лечившихся эпизодически, и остальных пациентов. Однако при среднесрочной отрицательной динамике заболевания значительно чаще наблюдалось эпизодическое лечение, чем приверженность к регулярной антигипертензивной фармакотерапии и/или нормализации образа жизни (80 % против 36 %, $p = 0,007$) (табл.). Вероятность развития отрицательной динамики при эпизодическом лечении была существенно выше,

чем при регулярной терапии (ОШ = 8,1, 95% ДИ от 1,6 до 39,5).

Обсуждение

В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь повышения АД с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [10, 11]. В нашей работе установлено, что исходное содержание инсулина у пациентов с АГ 1-й степени с неблагоприятным течением заболевания в дальнейшем было выше, чем у остальных больных АГ 1-й степени, причем гиперинсулинемия отмечалась в 80% случаев прогрессирования заболевания и/или развития сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, не удалось определить пороговую концентрацию инсулина, типичную для негативного прогноза, так как гиперинсулинемия нередко наблюдалась у больных с доброкачественным течением заболевания. У большинства пациентов с отрицательным прогнозом отмечена инсулинорезистентность, наличие которой подтверждала отрицательная корреляция существенно повышенных концентраций глюкозы и инсулина натощак у этих больных. Формированием инсулинорезистентности только у отдельных пациентов без отрицательной динамики заболевания можно объяснить отсутствие корреляции содержания глюкозы и инсулина натощак в данной группе.

По мнению М. У. Azbel и Н. J. Levine, существует взаимосвязь между ЧСС и продолжительностью жизни разных видов животных [12]. У людей риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается параллельно росту ЧСС, что справедливо и для больных АГ [13, 14]. В Европейских рекомендациях 2018 года по ведению больных АГ повышение ЧСС более 80 ударов в минуту в состоянии покоя впервые включено в перечень факторов, влияющих на выраженность сердечно-сосудистого риска [15]. По нашим данным, у больных АГ 1-й степени только сочетание ЧСС более 80 ударов в минуту (натощак или постпрандиально) и высокого/очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска сопровождается прогрессированием заболевания и/или развитием осложнений. Таким пациентам представляется целесообразным назначать препараты, способствующие снижению ЧСС.

Среди немедикаментозных способов контроля АД важную роль играют регулярные физические нагрузки. Рост ежедневных аэробных и анаэробных нагрузок сопровождается снижением активности симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повышением ангиогенеза, что ведет к уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и выраженности АГ [16,

17]. По результатам нашего исследования, снижение физической активности у больных АГ 1-й степени ассоциировано с неблагоприятным течением заболевания. Следует постоянно убеждать пациентов с АГ поддерживать уровень регулярных физических нагрузок, а при отсутствии противопоказаний — повышать его.

Поскольку регулярные физические тренировки способствуют активации ангиогенеза в мышцах [18, 19], который невозможен без участия СЭФР, было исследовано влияние его исходного уровня на приверженность пациентов к физическим нагрузкам. У всех больных АГ 1-й степени, увеличивших уровень физической активности, исходная концентрация СЭФР была выше 200 пг/мл. Можно предположить, что более низкое содержание СЭФР не сопровождается ангиогенезом, достаточным для прироста мышечной массы в соответствии с возросшим уровнем нагрузок, больной испытывает дискомфорт и прерывает тренировки. В этом случае определение концентрации СЭФР при первичном обследовании больных АГ 1-й степени может помочь прогнозировать приверженность к регулярным физическим нагрузкам.

Известно, что регулярный прием антигипертензивных препаратов при амбулаторном лечении снижает риск развития инсульта на 8–9%, смерти от всех причин — на 7% [20]. В нашем исследовании больные АГ 1-й степени в течение 6 лет наблюдения лечились преимущественно в амбулаторных условиях. Среди некомплаентных пациентов была выделена группа больных, лечившихся только при ухудшении самочувствия. У 80% обследованных с наличием среднесрочной отрицательной динамики заболевания выявлен нерегулярный прием препаратов, что сопровождалось прогрессированием заболевания и/или развитием осложнений. Пациенты, совсем не принимавшие антигипертензивные препараты, в подавляющем большинстве случаев (92%) уделяли большое внимание улучшению образа жизни, что могло обусловить отсутствие среднесрочной отрицательной динамики заболевания. Нефармакологическое лечение АГ 1-й степени оказалось эффективным у мужчин среднего возраста при отсутствии у них высокого/очень высокого суммарного сердечно-сосудистого риска.

Среднесрочная отрицательная динамика при АГ 1-й степени наблюдалась в 16,4% случаев. Она была характерна для больных с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском и ЧСС более 80 ударов в минуту в покое. Представляется целесообразным раннее выявление таких пациентов и использование сочетания модификации образа жизни и антигипертензивной фармакотерапии при

их лечении. Данные больные требуют более тщательного наблюдения и контроля со стороны врача, чем пациенты АГ 1-й степени со средним риском. Обучение пациентов различным способам самоконтроля АД и улучшения образа жизни [21] с выявлением наиболее приемлемых для конкретного больного вариантов может существенно повысить приверженность к лечению. Применение комбинированных препаратов длительного действия упрощает схему лечения и повышает комплаентность пациентов, аналогичный эффект наблюдается при подборе минимальной эффективной дозы препарата и возникновении доверительных отношений врача и пациента [22–24].

Заключение

У больных АГ 1-й степени худший прогноз в отношении роста АД и развития осложнений наблюдается при наличии очень высокого/высокого сердечно-сосудистого риска. Дополнительными предикторами неблагоприятного течения заболевания являются ЧСС более 80 ударов в минуту, уменьшение регулярных физических нагрузок и/или эпизодический прием антигипертензивных препаратов. Прогнозировать приверженность к физическим нагрузкам помогает определение уровня СЭФР. У мужчин среднего возраста без сопутствующих заболеваний, которые в большинстве случаев не привержены к антигипертензивной фармакотерапии, эффективным методом лечения является нормализация образа жизни. Учитывая небольшое число больных, включенных в данное исследование, его результаты можно трактовать как предварительные. Для окончательных выводов требуется проведение крупномасштабных клинических исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14(4):4–14. dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;14(4):4–14. dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
2. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Прегипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2017;57(3):31–

38. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (by the data from ECCD-RF). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;57(3):31–38. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].

3. Mancia G, Fagard R, Narciwich K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M 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;31(7):1281–1357.

4. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В., Карпов Ю. А., Архипов М. В., Барбараш О. Л. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;10(1):3–10. [Chasova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical recommendations). Kardiologicheskii Vestnik = Cardio-logical Bulletin. 2015;10(1):3–10. In Russian].

5. Chobanian AV, Bakris JL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. J Am Med Assoc. 2003;289(19):1206–1252.

6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):12691324.

7. Ferrini M. The new European Hypertension guidelines: an evolution if not a revolution [Internet]. Council for cardiology practice. 2018. [cited 04.08.2018]. [Electronic resource]. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/News](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/News).

8. Шукин Ю. В., Дьячков В. А., Суркова Е. А., Медведева Е. А., Рубаненко А. О. Функциональная диагностика в кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 324 с. [Shchukin IuV, Diachkov VA, Surkova EA, Medvedeva EA, Rubanenko AO. Functional diagnostics in cardiology. M.: GEOTAR-Media, 324 p. In Russian].

9. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension the key to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media, 2009. 867 p. In Russian].

10. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 223 с. [Metabolic syndrome. Ed. Roitberg GE. M.: MEDpressinform, 2007. 223 p. In Russian].

11. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595–1607.

12. Полонецкий Л. З. Значение частоты сердечных сокращений в клинической практике. Новые возможности антиангинальной терапии. Медицинские новости. 2007;5:7–10. [Polonetskiy LZ. Heart rate importance in clinical practice. New capabilities of antianginal therapy. Medical news. 2007;5:7–10. In Russian].

13. Сиваков В. П. Показатели частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии: современные представления о методах исследования, клиническом и прогностическом значении. Вестник ВГМК. 2010;1:2–12. [Sivakov VP. Heart rate and heart rate variability in arterial hypertension: modern views about research methods, clinical and prognostic significances. VSMU Bulletin. 2010;1:2–12. In Russian].

14. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, Chalmers J, Ferrari R, Grassi G et al. Management of hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34(5):813–821. doi:10.1097/HJH.0000000000000865

15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Burnei M et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

16. Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Демченко Е. А., Конради А. О. Физическая активность — полувекторная история. Формирование рекомендаций и поиска методов оценки. Артериальная гипертензия. 2016;22(2):153–159. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159 [Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, Demchenko EA, Konradi AO. Physical activity — history and development of methodology and guidelines. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(2):153–159. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-2-153-159. In Russian].

17. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46(4):667–765.

18. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Phlугers. Arch*. 2009;457(5):963–977. doi:10.1007/s00424-008-0563-9

19. Neves VJ, Fernandes T, Rogue FR, Soci UP, Melo SF, de Oliveira EM. Exercise training in hypertension: role of microRNAs. *World J Cardiol*. 2014;6(8):713–727. doi:10.4330/wjc.v6.i8.713

20. Bailey JE, Wan JY, Tang J, Ghani MA, Cushman WC. Antihypertensive medication adherence, ambulatory visits, and risk of stroke and death. *J Gen Intern Med*. 2010;25(6):495–503. doi:10.1007/s11606-009-1240-1

21. Калинина А. М., Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В. от имени группы исследователей. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии — программа НОКТЮРН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(3):5–14. [Kalinina AM, Oganov RG, Nebieridze DV on behalf of the Working Group. Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control — NOCTURNE Program. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(3):5–14. In Russian].

22. Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Эффективность диспергируемой формы периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией в клинической практике. Кардиология. 2016;2:19–23. dx.doi.org/10.18565/cardio. 2016.2.19–23 [Skibitskiy VV, Fendrikova AV. Efficiency of disperse form of perindopril in patients with arterial hypertension in clinical practice. *Kardiologiya*. 2016;2:19–23. dx.doi.org/10.18565/cardio. 2016.2.19–23. In Russian].

23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Catapano MT et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

24. Viera AJ, Hawes EM. Management of mild hypertension in adults [Internet]. *Br Med J*. 2016;355: i5719. dx.doi.org/10.1136/bmj.i5719

Информация об авторе

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

Author information

Tatyana A. Mangileva, MD, PhD, Associate Professor, Internal Medicine Department № 1 with Clinical Pharmacology Course, Medical Academy n. a. S. I. Georgievskiy, CFU n. a. V. I. Vernadskiy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-079.2

Ренальная дисфункция как осложнение острого повреждения головного мозга

Н. Ю. Басанцова¹, А. Н. Шишкин¹,
Л. М. Тибекина¹, М. В. Эрман¹, В. А. Волонникова¹,
О. И. Семенова², В. С. Тяпкина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Басанцова Наталия Юрьевна,
ФГБОУ ВО «СПбГУ»,
Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, Россия, 199034.
E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.12.18 и принята к печати 07.04.19.

Резюме

Возможность развития заболеваний внутренних органов в результате повреждения головного мозга впервые описана более ста лет назад, однако роль острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в развитии ренальной дисфункции изучена недостаточно. До 25% больных с субарахноидальным кровоизлиянием и ЧМТ в течение первых 7 дней от начала заболевания страдают от развития острого повреждения почек (ОПП). К другим важным проявлениям церебро-ренальных нарушений можно отнести формирование центрального сольтеряющего синдрома и синдрома неадекватной секреции вазопрессина, проявляющихся гипонатриемией, но различными в патогенетических аспектах и клинической тактике. Помимо этого, пациенты с обширными поражениями головного мозга характеризуются гиперсимпатикотонией с высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерферон γ (ИФН γ), что также вносит свой вклад в развитие ОПП. Изучение особенностей проявления церебро-ренального синдрома на фоне остро развившейся церебральной патологии способствует своевременной диагностике данного осложнения, определению лечебно-диагностической тактики (осторожное и ограниченное использование нефротоксических antimicrobных препаратов, осмотических диуретиков и внутривенного контрастирования при нейровизуализации) и прогноза заболевания.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острое нарушение мозгового кровообращения, ренальная дисфункция, черепно-мозговая травма, синдром неадекватной продукции вазопрессина, центральный сольтеряющий синдром

Для цитирования: Басанцова Н. Ю., Шишкин А. Н., Тибекина Л. М., Эрман М. В., Волонникова В. А., Семенова О. И., Тяпкина В. С. Ренальная дисфункция как осложнение острого повреждения головного мозга. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):674–681. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-674-681

Renal dysfunction as a complication of acute brain damage

N. Yu. Basantsova¹, A. N. Shishkin¹,
L. M. Tibekina¹, M. V. Erman¹, V. A. Volovnikova¹,
O. I. Semenova², V. S. Tyapkina²

¹ Saint-Petersburg State University, St Petersburg, Russia

² Alexandrovskaya City Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya Yu. Basantsova,
Saint-Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya embankment,
St Petersburg, 199034 Russia.
E-mail: fromrussiawithlove_nb@mail.ru

Received 27 December 2018;
accepted 7 April 2019.

Abstract

The development of internal disease as a result of the brain damage was first described more than one hundred years ago, but the role of acute stroke and traumatic brain injury (TBI) in the progression of renal dysfunction has not been studied enough. Within the first 7 days after onset of subarachnoid hemorrhage or TBI, up to 25 % patients develop acute kidney injury (AKI). Other important manifestations of cerebro-renal disorders include central salt-wasting syndrome and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, that both manifest by hyponatremia, but differ in pathogenesis and clinical tactics. In addition, patients with extensive brain lesions are characterized by excessive sympathetic activation with the release of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-6 (IL-6) and interferon γ (IFN γ), which also contributes to the development of AKI. Investigation of the main features of cerebro-renal syndrome will contribute to the early diagnostics, choice of the appropriate management strategy (careful and limited use of nephrotoxic antimicrobial drugs, osmotic diuretics and intravenous contrasting in neuroimaging) and to the improvement of the prognosis.

Key words: acute kidney injury, stroke, renal dysfunction, trauma brain injury, central salt-wasting syndrome, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

For citation: Basantsova NYu, Shishkin AN, Tibekina LM, Erman MV, Volovnikova VA, Semenova OI, Tyapkina VS. Renal dysfunction as a complication of acute brain damage. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):674–681. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-674-681

Введение

Развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или черепно-мозговой травмы (ЧМТ) нередко сопровождается изменением работы внутренних органов. Это может быть обусловлено наличием гемодинамических и гипоперфузионных нарушений, тромбозов, эндотелиальной дисфункции, болезни малых сосудов, гиперсимпатикотонией с повышением концентрации катехоламинов в русле крови и развитием сосудистого спазма [1, 2]. В то время как большое внимание уделяется нарушениям работы сердечно-сосудистой системы [1–3], ренальная дисфункция на фоне ОНМК и ЧМТ требует дальнейшего изучения [4–6].

Острое повреждение почек (ОПП) встречается в 5–27 % случаев в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта [5, 7–9] и в 1,5–18 % наблюдений среди пациентов в остром периоде ЧМТ [10–12]. Различия в показателях могут быть обусловлены в том числе тем, что шкалы оценки состояния пациентов, используемые в отделении реанимации (например, шкала Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), нередко не валидизированы для раннего выявления ОПП и отражают только тяжелые стадии нарушения фильтрационной способности почек [12]. Назначаемая терапия — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), нефротоксические антибиотики, вазопресоры, осмотические и петлевые диуретики — мо-

жет, в свою очередь, существенно ухудшить течение ОПП [13–16]. Такие осложнения, как синдром неадекватной продукции вазопрессина и центральный сольтеряющий синдром, также могут развиваться на фоне ОНМК и ЧМТ, ухудшая состояние пациентов, однако, ввиду малой осведомленности об этих состояниях, данные об их истинной частоте неизвестны [17, 18].

Изучение нарушений фильтрационной способности и других функций почек на фоне ОНМК и ЧМТ необходимо для определения прогнозов заболевания, вероятности развития осложнений, определения лечебно-диагностической тактики (осторожное и ограниченное использование нефротоксических антимикробных препаратов, осмотических диуретиков и внутривенного контрастирования при нейровизуализации) и, в конечном итоге, улучшения качества жизни пациентов.

Роль острого нарушения мозгового кровообращения в развитии острого повреждения почек

ОПП нередко возникает в остром периоде инсульта, приводя к значительному ухудшению прогнозов заболевания [7]. В исследовании F. Saeed на основании анализа базы данных National Inpatient Sample с 2002 по 2010 год ОПП развилась у 5,3% пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом [8]. А. Covic с соавторами (2008) при изучении более 1000 историй болезни пациентов с ОНМК зарегистрировал 14,5% новых случаев ОПП [19]. Это подтверждено и рядом других исследований, где частота ОПП на фоне ишемического и геморрагического инсульта составляла от 5 до 27% [5, 7–9]. В исследовании G. Tsagalis и соавторов (2009) только у 13,4% пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/м² было отмечено развитие ОПП, тогда как при показателях СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² частота развития ОПП составила 41,2%, а при показателях менее 30 мл/мин/1,73 м² — 81,0% [7]. В данном исследовании при наблюдении на протяжении 10 лет более 2000 пациентов, перенесших ишемический инсульт, было показано, что наличие ОПП ассоциировано с более высокой частотой сосудистых эпизодов (повторные эпизоды ОНМК, инфаркта миокарда, развитие сердечной недостаточности и внезапной смерти) [7]. ОПП является независимым прогностическим фактором 10-летней летальности у пациентов с ОНМК [7]. В течение первого месяца после эпизода инсульта на фоне развивающейся почечной недостаточности летальность составила 42%, при этом у пациентов без нарушения ренальной функции показатель не превышал 12% [19]. Напротив, M. Khatr с соавторами (2014), при

оценке состояния 1300 пациентов в остром периоде инсульта, не выявили статистически значимого влияния ОПП на увеличение смертности [20]. Разница в результатах исследований может быть обусловлена различиями в принципах включения пациентов, различными критериями диагностики ОПП и отсутствием единой формулы подсчета СКФ (формулы MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, Cockcroft–Gault и другие).

Развитие ОПП у пациентов в остром периоде инсульта ассоциировано с пожилым возрастом, наличием сахарного диабета, фибрилляцией предсердий, высоким уровнем креатинина и глюкозы плазмы крови при поступлении, а также низкими показателями СКФ [9, 19].

При проведении полигеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) был выявлен ряд единичных нуклеотидных мутаций, ассоциированных как с особенностями функционирования почек, так и с возможным подтипом ишемического инсульта. Однако встречаемость этих мутаций составляет не более 1–2% среди всех церебро-ренальных нарушений, а также, вероятно, имеет многофакторную природу, в связи с чем оценить изолированный вклад генного полиморфизма в патогенез рассматриваемых нарушений не представляется возможным. В исследовании E. G. Holliday с соавторами (2014) была выявлена полигенная корреляция между атеросклерозом крупных артерий и СКФ, а также между микроальбуминурией и микроангиопатией [21].

Одним из важнейших аспектов церебро-ренальных взаимоотношений представляется развитие ОПП на фоне болезни малых сосудов головного мозга. Описано морфологическое сходство афферентных артериол юкстамедуллярных нефронов почки и перфорантных артерий головного мозга [22, 23]. Это небольшие, короткие сосуды, напрямую отходящие от крупных артерий, в результате чего их задачей является компенсация высокого перепада артериального давления на небольшом протяжении. Длительное воздействие неблагоприятных факторов, таких как наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, в первую очередь проявляются именно в сосудах подобного типа. Выявление альбуминурии и липогиалиноза может быть косвенным признаком повреждения перфорантных артерий в мозге с развитием таких признаков болезни малых сосудов, как лейкоареоз, микрокровоотечения и лакунарные инсульты [22–24]. S. D. J. Makin и соавторы (2015) в метаанализе 32 научных работ с участием более 20 000 пациентов не выявил корреляции между развитием ОПП у пациентов с лакунарными инсультами по сравнению с другими подтипами

ОНМК, однако была установлена закономерность между наличием бессимптомных признаков болезни малых сосудов головного мозга и частотой развития ОПП и хронической болезни почек в будущем [4]. Изучение данного феномена может расширить диагностические возможности в отношении пациентов с церебральной патологией и выявлять нарушения на более ранней стадии [23].

В остром периоде ОНМК наблюдается активация нейровоспаления с повышением провоспалительных цитокинов и прогрессированием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса. На этом фоне наблюдается выраженная активация симпатической нервной системы со значительным повышением концентрации катехоламинов в плазме крови [1–3]. Гиперкатехоламинемия обладает компенсаторным эффектом, поддерживая церебральную перфузию, но может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, спазму почечных сосудов, фрагментации эритроцитов и развитию ОПП [17]. Помимо этого, на фоне гиперактивации симпатической нервной системы происходят временное увеличение СКФ и снижение креатинина плазмы крови, что затрудняет определение реальной фильтрационной способности почек в остром периоде инсульта. S. N. Holmgaard с соавторами (2006) наблюдали у пациентов с ОНМК переходящее увеличение объема суточной мочи и гиперальбуминурию [25].

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях была выявлена связь с применением контрастирующих растворов [8], риск развития ОПП на фоне применения контрастных веществ для нейровизуализации по-прежнему остается спорным вопросом. В метаанализе с оценкой более 6000 пациентов, проведенном W. Brinjikji и соавторами (2017), частота развития ОПП на фоне применения нейровизуализации с контрастированием составляла 3%, а также не было выявлено ухудшения фильтрационной способности почек у пациентов, имеющих хроническую болезнь почек в анамнезе [26].

Роль черепно-мозговой травмы в развитии острого повреждения почек

У 80% пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) развивается поражение внутренних органов [10]. В научной литературе большее внимание уделяется сердечно-легочным и гематологическим нарушениям, тогда как развитие ОПП на фоне травматического поражения головного мозга изучено недостаточно и требует дальнейших исследований [10, 14]. В условиях реанимационного отделения оценка состояния внутренних органов чаще всего проводится с использованием шкалы SOFA

(Sequential Organ Failure Assessment) или MODS-2 (Multiple Organ Dysfunction Score-2). Однако эти шкалы не валидизированы для раннего выявления ОПП, что позволяет выявить лишь глубокие нарушения фильтрационной способности почек [12].

A. Harrois с соавторами (2018) описали результаты 3111 пациентов с ЧМТ и выявили признаки ОПП в 13% случаев, при этом показатель повышался до 42% у больных, перенесших геморрагический шок [28]. Это согласовывается с данными других исследований, где встречаемость осложнения варьирует от 1,5% до 18% [10–12]. У 96% пациентов симптомы ОПП были описаны в течение первых 5 дней [15, 28], при этом показатели смертности достигли 40–55% [12, 27].

К независимым факторам риска развития ОПП на фоне ЧМТ относят состояние, отражающие наличие гипоперфузии и метаболических нарушений. Так, для развития ОПП имели значения высокие концентрации лактата и креатинфосфокиназы при поступлении, геморрагический шок, низкие показатели артериального давления и высокие показатели частоты сердечных сокращений при поступлении, наличие сахарного диабета, а также проведение нейровизуализационных исследований с применением контрастных веществ [11, 15, 28].

Важную роль в нарастании ОПП могут играть развитие системного воспаления и активация провоспалительных цитокинов на фоне ЧМТ. Пациенты с ЧМТ характеризуются развитием нейровоспаления и спазма почечных сосудов на фоне активации симпатической нервной системы и повышения концентрации катехоламинов в плазме крови [14, 29]. В остром периоде травмы головного мозга происходит усиление миграции моноцитов и лейкоцитов в почечную ткань, что, в сочетании со снижением внутрисосудистого объема жидкости, нарастанием вазоконстрикции, возможным развитием рабдомиолиза и сепсиса повышает риск развития ОПП [14]. Снижение объема циркулирующей крови в результате травмы может привести к острому тубулярному некрозу почек и снижению СКФ. Массивные переливания крови могут способствовать развитию реперфузионных повреждений, усугубляя повреждение канальцев [15].

Большое значение имеет характер назначаемой терапии. Применение таких лекарственных средств, как НПВС, аминогликозидов, маннитола, вазопрессоров, могут способствовать нарушению кровотока в почках и их экскреторной функции у пациентов с ЧМТ. Так, аминогликозиды пациентам данной группы рекомендуется назначать не чаще 1 раза в сутки [13]. Маннитол может быть ассоциирован с худшим прогнозом в отношении острого повреж-

дения почек [14–16]. К основным патогенетическим механизмам повреждения почек при применении данного препарата можно отнести повреждение клеток проксимальных канальцев за счет развития отека и развитие рефлекторной вазоконстрикции в ответ на гиперволемию. Для уменьшения вероятности нефрологических осложнений при назначении осмотических диуретиков рекомендуется строгое инструментальное мониторирование внутричерепного давления, что позволяет назначать минимальные дозировки препаратов данной группы с сохранением их эффективности [11, 16, 28].

В исследовании L. Fang и соавторов (2010) было показано, что применение таких петлевых диуретиков, как фуросемид и торасемид, в остром периоде ЧМТ отрицательно влияет на развитие и прогноз ОПП, что требует дальнейших исследований [15].

Таким образом, для своевременной диагностики и предотвращения прогрессирования ОПП у больных с ЧМТ необходимы регулярное исследование креатинина крови, диуреза и СКФ, учет строгих показаний для проведения визуализационных исследований с контрастированием, проведение адекватного восполнения потерь жидкости и применение с осторожностью таких препаратов, как гиперосмолярные растворы и нефротоксические антибиотики. В тяжелых случаях ОПП возможно проведение перитонеального диализа и гемодиализа, однако их применение ограничено в связи с повышенными рисками отека мозга у пациентов с ЧМТ [14].

Синдром неадекватной продукции вазопрессина и центральный сольтеряющий синдром на фоне органического поражения головного мозга

Острое повреждение головного мозга в результате ОНМК или травмы может привести к нарушению почечной функции посредством увеличения секреции вазопрессина (синдром неадекватной секреции АДГ, синдром неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ), синдром Пархона) или развития центрального сольтеряющего синдрома (ЦСС) [17, 18].

Данные об истинной частоте СНПВ и ЦСС неизвестны. В литературе представлены единичные исследования, большинство из которых выполнены ретроспективно, на малых группах пациентов. М. Sherlock с соавторами (2006) среди 319 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием выявили 179 человек с гипонатриемией, при этом 69,2% больных соответствовали критериям СНПВ, 6,5% — ЦСС, у 4,8% наблюдалось их сочетание, в остальных случаях источник снижения натрия крови был другим [30].

Как СНПВ, так и ЦСС приводят к снижению концентрации натрия в плазме крови, что наблюдается при ишемическом инсульте, субарахноидальном кровоизлиянии и геморрагическом инсульте. Основные клинические особенности синдромов представлены в таблице. При ЦСС происходит нарушение метаболизма натрия в почке с увеличением натрийуреза на фоне нормальной функции надпочечников и щитовидной железы. Это приводит к снижению объема внеклеточной жидкости, в результате чего активируется высвобождение ренина и альдостерона [18, 31]. При СНПВ основным патофизиологическим механизмом является значительное повышение в плазме крови концентрации антидиуретического гормона (АДГ). На фоне ежедневного потребления пациентом жидкости повышение реабсорбции воды приводит к гипонатриемии и гипоосмолярности плазмы, что снижает концентрацию плазменного ренина и альдостерона [18, 31].

Дифференциальная диагностика синдромов необходима в первую очередь ввиду разницы в терапевтической тактике, требующей ограничения жидкости и применения антагонистов АДГ при СНПВ и восполнения натрия плазмы крови и назначения минералкортикоидных гормонов при ЦСС [17, 18, 32]. Важное значение для дифференциальной диагностики имеет объем внеклеточной жидкости, сниженный при ЦСС и нормальный или повышенный при СНПВ. Однако его непосредственное измерение невозможно в рутинной клинической практике и осуществляется с помощью радиоизотопных методов исследования. Сложность также заключается в отсутствии единых международных критериев дегидратации, что затрудняет постановку диагноза ЦСС [17, 18, 32].

Гипонатриемия может приводить к судорогам, коме, центральному понтинному миелинолизу, в ряде случаев заканчивается летальным исходом и при морфологическом исследовании проявляется в виде отека головного мозга. Следует отметить, что гипонатриемия нередко протекает в скрытой форме в связи со значительным объемом инфузии изотонического раствора хлорида натрия в терапии ОНМК и ЧМТ, восполняющей дефицит электролита [31–33].

Таким образом, как ЦСС, так и СНПВ развиваются в результате повреждения головного мозга и приводят к гипонатриемии, однако различаются патогенезом и терапевтической тактикой. Истинная частота их неизвестна ввиду малого количества проводимых исследований, распространенности использования растворов натрия хлорида в терапии ОНМК и ЧМТ, маскирующих проявления гипона-

Таблица

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОГО СОЛЬТЕРЯЮЩЕГО СИНДРОМА И СИНДРОМА НЕАДЕКВАТНОЙ ПРОДУКЦИИ ВАЗОПРЕССИНА [17, 18, 31, 32, 34]

Показатель	ЦСС	СНПВ
Причина	Поражение центральной нервной системы (инсульт, опухоль, травма), приводящее к избыточному выделению натрия почками	Избыточная продукция антидиуретического гормона на фоне поражения нейрогипофиза любой этиологии, а также опухолевых и неопухолевых заболеваний легких (мелкоклеточный рак легкого, пневмония, туберкулез, абсцессы и т. д.)
Концентрация натрия в плазме крови	Гипонатриемия	Гипонатриемия
Общий объем плазмы крови	Снижен	Нормальный или повышен
Ренин плазмы	Несколько повышен	Несколько снижен
Альдостерон плазмы	Повышен	Несколько снижен
Объем выделяемой мочи	Полиурия (более 3 л в сутки у взрослого человека)	Олигоурия
Ощущение жажды	Повышено	Нередко отсутствует
Основные клинические синдромы	Симптомы обезвоживания: сухость кожи, судороги, головокружение, низкое артериальное давление, обмороки, нарушение вегетативной регуляции	Симптомы гипергидратации: повышение артериального давления, повышение массы тела, симптомы водной интоксикации — вялость, тошнота и рвота, различные нарушения сна, судороги
Лечебная тактика	Медленное замещение натрия без ограничения жидкости в среднем в течение 2–4 недель после развития поражения головного мозга, применение минералкортикоидных гормонов для коррекции гипонатриемии	Купирование синдромов основного заболевания, медленное замещение натрия, ограничение жидкости до 0,5–1,0 л в день, применение препаратов-антагонистов антидиуретического гормона. При эффективном ограничении жидкости характерна быстрая коррекция гипонатриемии

Примечание: ЦСС — центральный сольтеряющий синдром; СНПВ — синдром неадекватной продукции вазопрессина.

триемии и высокой частоты иных заболеваний, приводящих к электролитному дисбалансу.

Заключение

ОПП является частым осложнением ОНМК и ЧМТ, приводя к ухудшению прогнозов заболевания и росту летальности в данной группе пациентов. Формированию ОПП могут способствовать генетические, метаболические, токсические причины, а также развитие системного воспаления [5, 7–9, 10–12, 35]. Описана роль генетической предрасположенности, проявляющаяся в полигенной ассоциации между выраженностью атеросклеротического процесса, снижением СКФ и развитием ишемического инсульта [21]. Развитие системного воспаления в остром периоде повреждения голов-

ного мозга приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, оксидативному стрессу и гиперкатехоламинемии, что способствует развитию гиперfiltrации в почечных клубочках и вазоспазма. Необходимо учитывать возможную роль некоторых лекарственных препаратов и контрастирующих веществ в развитии ОПП. Пациентам в остром периоде ОНМК и ЧМТ с осторожностью следует назначать такие лекарственные средства, как нестероидные противовоспалительные вещества (НПВС), аминогликозиды и другие нефротоксические антибиотики, вазопрессоры, петлевые и осмотические диуретики [14, 15]. Нефротоксичность контрастирующих веществ, применяемых для нейровизуализации, по данным некоторых исследований, также может приводить к повышению рисков

ОПП, однако данный вопрос требует дальнейших исследований [8, 11].

Отдельного обсуждения заслуживают такие осложнения острого повреждения головного мозга, как синдром неадекватной продукции вазопрессина и центральный сольтеряющий синдром. ЦСС характеризуется нарушением метаболизма натрия в почке с увеличением натрийуреза, тогда как при СНПВ происходит повышение концентрации антидиуретического гормона. Несмотря на наблюдающуюся в обоих случаях гипонатриемию и возможное ухудшение состояния пациента, данные осложнения требуют принципиально различающейся тактики ведения.

Таким образом, изучение церебро-ренальных взаимодействий в остром периоде повреждения головного мозга у пациентов с ОНМК и ЧМТ может значительно повысить эффективность диагностических и лечебных мероприятий, приводя к увеличению продолжительности и качества жизни пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis — review article. *J Med Life*. 2015;8(3):266–271.
- Baranchuk A, Nault MA, Morillo CA. The central nervous system and sudden cardiac death: what should we know? *Cardiol J*. 2009;16(2):105–112.
- Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):721–729.
- Makin SDJ, Cook FAB, Dennis MS, Wardlaw JM. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(1):39–52. doi:10.1159/000369777
- Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez L, Schmidt JM et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. *Stroke*. 2009;40(7):2375–2381. doi:10.1161/STROKEAHA.108.545210
- Afsar B, Sag AA, Yalcin CE, Kaya E, Siroopol D, Goldsmith D et al. Brain-kidney crosstalk: definition and emerging evidence. *Eur J Intern Med*. 2016;36:7–12. doi:10.1016/j.ejim.2016.07.032
- Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Theodorakis M, Laggouranis A et al. Long-term prognosis after acute injury after first stroke. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):616–622. doi:10.2215/CJN.04110808
- Saeed F, Adil MM, Khurshed F, Daimee UA, Branch LA, Vidal GA et al. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke*. 2014;45(5):1478–1480. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004672
- Laiblea M, Horstmann S, Rizosa T, Rauch G, Zorn M, Veltkamp R. Prevalence of renal dysfunction in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with or without atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2015;22(1):64–69. doi:10.1111/ene.12528
- Li N, Zhao WG, Zhang WF. Acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury: implementation of the acute kidney injury network stage system. *Neurocrit Care*. 2011;14(3):377–381. doi:10.1007/s12028-011-9511-1
- Ahmed M, Sriganesh K, Vinay B, Umamaheswara Rao GS. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: Incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India. *Br J of Neurosurg*. 2015;29(4):544–548. doi:10.3109/02688697.2015.1016892
- Moore EM, Bellomo R, Nichol A, Harley N, Macisaac C, Cooper DJ. The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Ren Fail*. 2010;32(9):1060–1065. doi:10.3109/0886022X.2010.510234
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1549–1555.
- Davenport A. Management of acute kidney injury in neurotrauma. *Hemodial Int*. 2010;14:S27–S31.
- Fang L, You H, Chen B, Xu Z, Gao L, Liu J et al. Mannitol is an independent risk factor of acute kidney injury after cerebral trauma: a case-control study. *Ren Fail*. 2010;32(6):673–679. doi:10.3109/0886022X.2010.486492
- Zeng G, Tong W, Zheng P. Decreased risk of acute kidney injury with intracranial pressure monitoring in patients with moderate or severe brain injury. *J Neurosurg*. 2013;119(5):1228–1232.
- Ma S, Zhao H, Ji X, Luo Y. Peripheral to central: organ interactions in stroke pathophysiology. *Exp Neurol*. 2015;272:41–49. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.014
- Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Brain-kidney crosstalk. *Critical Care*. 2014;18(3):225. doi:10.1186/cc13907
- Covic A, Schiller A, Mardare NG, Petrica L, Petrica M, Mihaescu A et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2228–2234 doi:10.1093/ndt/gfm591
- Khatri M, Himmelfarb J, Adams D, Becker K, Longstreth WT, Tirschwell DL. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(1):25–30. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005
- Holliday EG, Traylor M, Malik R, Bevan S, Maguire J, Koblar SA et al. Polygenic overlap between kidney function and large artery atherosclerotic stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3508–3513. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006609
- Akoudad S, Sedaghat S, Hofman A, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Ikram MA et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population. *Int J Stroke*. 2015;10(4):603–608. doi:10.1111/ijvs.12465
- Toyoda K. Cerebrorenal interaction and stroke. *Contrib Nephrol*. 2013;179:1–6. doi:10.1159/000346944
- Zong I, Yao M, Ni J, Zhou L, Yuan J, Peng B. Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA. *BMC Neurology*. 2016;16(1):193. doi:10.1186/s12883-016-0714-0
- Holmegaard SN, Christoffersen H, Haase J. Albuminuria, intermittent hyperfiltration and salt wasting in patients with stroke: a pilot study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2006;66(5):437–449.
- Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS et al. Neurons over nephrons systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke. *Stroke*. 2017;48(7):1862–1868. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016771
- Wu CL, Tsai CC, Kor CT, Tarng DC, Lian LeB, Yang TH et al. Stroke and risks of development and progression of kidney diseases and end stage renal disease: a nationwide population-based

cohort study. PLoS One. 2016;11(6):e0158533. doi:10.1371/journal.pone.0158533

28. Harrois A, Soyer B, Gauss T, Hamada S, Raux M, Duranteau J et al. Prevalence and risk factors for acute kidney injury among trauma patients: a multicenter cohort study. Crit Care. 2018;22(1):344. doi:10.1186/s13054-018-2265-9

29. Corral L, Javierre CF, Ventura JL, Marcos P, Herrero JI, Mañez R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. Critical Care. 2012;16(2): R44.

30. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia in subarachnoid hemorrhage. Clin Endocrin. 2006;64(3):250–254.

31. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? Kidney Int. 2009;76(9):934–938. doi:10.1038/ki.2009.263

32. Davenport A. The brain and the kidney — organ cross talk and interactions. Blood Purif. 2008;26(6):526–536. doi:10.1159/000167800

33. Miranda AS, Cordeiro TM, Soares TM, Ferreira RM, Simoes E, Silva AC. Kidney-brain axis inflammatory cross-talk: from bench to bedside. Clin Sci (Lond). 2017;131(11):1093–1105. doi:10.1042/CS20160927

34. Kalita J, Singh RK, Misra UK. Cerebral salt wasting is the most common cause of hyponatremia in stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017;26(5):1026–1032. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.011

35. Pchelina I, Shishkin A, Kulibaba T. Clinical correlates of serum interleukin-6 level in obese and non-obese patients with early stages of diabetic nephropathy. Nephrology dialysis transplantation. 2016;31(1):1486.

Информация об авторах

Басанцова Наталия Юрьевна — ассистент кафедры факультетской терапии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики Аутоиммунитета ФГБОУ ВО СПбГУ;

Шишкин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Тибекина Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Эрман Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО СПбГУ;

Воловникова Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СПбГУ;

Семенова Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»;

Тяпкина Виктория Сергеевна — врач функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница».

Author information

Natalia Yu. Basantsova, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Junior Researcher, Mosaic Laboratory of Autoimmunity, Saint Petersburg State University;

Aleksandr N. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Saint Petersburg State University;

Lyudmila M. Tibekina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, Saint Petersburg State University;

Mikhail V. Erman, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pediatrics, Saint Petersburg State University;

Viktoriya A. Volovnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Saint Petersburg State University;

Olga I. Semenova, MD, PhD, Head, Endocrinology Department, Aleksandrovskaia City Hospital;

Viktoriya S. Tyapkina, MD, Functional Diagnostics Physician, Aleksandrovskaia City Hospital.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1.314-08/-07

Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности

**А. В. Погодина, О. В. Валявская, Л. Р. Колесникова,
Л. В. Рычкова, С. И. Колесников**

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Погодина Анна Валерьевна,
ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека»,
ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск,
Россия, 664003.
E-mail: pogodina_av@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
02.11.18 и принята к печати 22.04.19.*

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и пародонтит являются одними из самых распространенных неинфекционных болезней в мире. Значимость АГ как ключевого фактора кардиоваскулярного риска неоспоримо доказана. В последние годы влияние на сердечно-сосудистый риск показано и для пародонтита. Однако связь этих двух заболеваний между собой остается предметом дискуссии, так же, как и степень воздействия одного заболевания на другое. **Целью** написания данного **обзора** были изучение и систематизация имеющихся в литературе сведений об ассоциации между АГ и пародонтитом и рассмотрение возможных механизмов, объясняющих эту связь. На основании проведенного анализа литературы было показано, что АГ и пародонтит формируют между собой истинно коморбидные ассоциации. Связь между ними сохраняет свою значимость даже после учета наиболее существенных вмешивающихся факторов. Модификаторами этой связи являются возраст больных и активность пародонтального воспаления. Ключевыми механизмами, опосредующими формирование ассоциации между АГ и пародонтитом, являются воспаление и окислительный стресс, вызывающие ухудшение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов. С другой стороны, гемодинамические нарушения, вызванные АГ, могут вызывать костное и сосудистое ремоделирование пародонта, способствуя возникновению и поддержанию локального воспаления. Оценке влияния пародонтологического лечения на уровень артериального давления (АД) посвящено небольшое количество исследований, но полученные в них результаты свидетельствуют о том, что включение обследования пародонта и, при необходимости, лечения в алгоритм наблюдения пациентов с гипертонической болезнью может улучшить степень контроля АД. Оценка влияния лечения заболеваний пародонта на индивидуальный и популяционный профиль кардиоваскулярного риска может стать перспективным направлением научных исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пародонтит, артериальное давление, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, окислительный стресс

Для цитирования: Погодина А. В., Валявская О. В., Колесникова Л. Р., Рычкова Л. В., Колесников С. И. Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):682–692. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-682-692

Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity

**A. V. Pogodina, O. V. Valyavskaya, L. R. Kolesnikova,
L. V. Rychkova, S. I. Kolesnikov**
Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction
Problems, Irkutsk, Russia

Corresponding author:
Anna V. Pogodina,
Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems,
16 Timiryazeva street, Irkutsk,
664003 Russia.
E-mail: pogodina_av@inbox.ru

Received 2 November 2018;
accepted 22 April 2019.

Abstract

Hypertension and periodontitis are one of the most prevalent infectious diseases worldwide. Hypertension is a key cardiovascular risk factor. In the recent studies, the role of periodontitis in cardiovascular pathology was also proven, However, the relation between these diseases is disputable. The review aims at investigation and systematization of the available evidence about the association between hypertension and periodontitis and the potential underlying mechanisms. We demonstrate that hypertension and periodontitis are co-morbidities, and their interrelation remains significant even when other confounders are considered. Age and the acitivity of periodontitis modify the interrelation, and the key mechanisms include inflammation and oxidative stress leading to the deterioration of vascular function and structure. On the other hand, hypertension-related hemodynamic changes can lead to bone and vascular remodeling of the parodontium which maintains local inflammation. Just a few studies assess the effects of the treatment of periodontitis on blood pressure (BP) levels. The results confirm that the assessment of parodontium and specific treatment (when required) can improve BP control. The individual and population cardiovascular effects of treatment of parodontium pathology should be assessed in complex cardiovascular examination.

Key words: hypertension, periodontitis, blood pressure, cardiovascular diseases, inflammation, oxidative stress

For citation: Pogodina AV, Valyavskaya OV, Kolesnikova LR, Rychkova LV, Kolesnikov SI. Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):682–692. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-682-692

Ежегодно от неинфекционных заболеваний умирает 41 миллион человек в мире и наибольшая доля (17,9 миллиона) в структуре этой смертности приходится на болезни сердечно-сосудистой системы (ССЗ). Поэтому Всемирная организация здравоохранения призывает сосредоточить усилия на борьбе с основными факторами риска этих заболеваний, что позволило бы предотвратить примерно три четверти случаев инфарктов, инсультов и сахарного диабета 2-го типа [1].

Артериальная гипертензия (АГ) является ключевым фактором риска ССЗ, с которым ассоциировано 54 % инсультов и 47 % случаев ишемической

болезни сердца. По последним данным, распространенность АГ во взрослой популяции составляет 30–45 % и увеличивается с возрастом [2].

Доказано, что снижение артериального давления (АД) может существенно уменьшить преждевременную заболеваемость и смертность. Но, несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании патофизиологии АГ и ассоциированных с ней рисков, уровень контроля АД в мире остается далеким от удовлетворительного [2].

Существенной особенностью АГ, затрудняющей достижение прогресса на пути борьбы

с данным заболеванием, является высокая частота коморбидности. Характерной чертой коморбидных заболеваний является их взаимоотношающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению. К наиболее часто встречающимся коморбидным заболеваниям при АГ относятся: ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь [3]. Активно изучается проблема коморбидности АГ и онкологических заболеваний.

Относительно новым аспектом коморбидности при АГ является ее ассоциация с воспалительными болезнями пародонта. Важность научного поиска в данном направлении обусловлена высокой распространенностью пародонтита в человеческой популяции (по данным эпидемиологических исследований, генерализованный, вовлекающий более трети зубов, пародонтит выявляется у 49% населения, и 80–90% людей имеют легкие формы этого заболевания [4, 5]), а также растущими доказательствами того, что наличие воспаления в пародонте имеет независимое влияние на риск ССЗ [6]. Изучение связи между двумя распространенными неинфекционными заболеваниями, каждое из которых ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска, может быть важным для оптимизации терапевтических и профилактических подходов к медицинскому сопровождению как кардиологических больных, так и стоматологических пациентов.

Вместе с тем к настоящему моменту наличие значимой независимой связи между АГ и пародонтитом, а также опосредующие ее механизмы остаются предметом дискуссии, так же, как и степень воздействия одного заболевания на другое [7]. Проблемы при достижении консенсуса по данному вопросу обусловлены трудностями систематизации результатов, полученных в исследованиях, весьма различающихся по методологии, вовлекаемым популяциям, перечню других вмешивающихся факторов, которые принимаются во внимание. Затрудняет интерпретацию и наличие у данных заболеваний общих факторов риска, таких как курение, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, отягощенная наследственность, социально-экономический статус [8, 9].

Целью написания данного обзора являются изучение и систематизация имеющихся в литературе сведений об ассоциации между АГ и пародонтитом и рассмотрение возможных механизмов, объясняющих эту связь.

Доказательства связи между пародонтитом и артериальной гипертензией

Как упоминалось выше, взаимоотношения между АГ и пародонтитом активно изучаются в течение последних десятилетий, однако проведенные исследования предоставляют противоречивые результаты. Некоторые из них не подтверждают наличия связи между этими двумя заболеваниями [10–12], но большинство других свидетельствует о том, что такая связь существует и сохраняет свою значимость даже после учета наиболее важных вмешивающихся факторов [13–22]. Заслуживает отдельного упоминания проведенный R. Martin-Cabezas с соавторами (2016) метаанализ шестнадцати исследований, который также подтвердил наличие ассоциации среднетяжелого и тяжелого пародонтита с АГ (отношение шансов (ОШ) 1,50; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,27–1,78). Немаловажно, что при включении в анализ только тех исследований, в которых использовались надежные критерии для постановки диагнозов, сила этой ассоциации даже увеличилась (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23–2,19) [23].

Согласно результатам ряда исследований, модификатором ассоциации между АГ и пародонтитом является возраст больных. При этом наиболее ярко она проявляется у более молодых участников [18, 24–26] и присутствует уже у подростков [27]. Одно из самых крупных исследований, проведенное во французской когорте (n = 102330) и показавшее, что отсутствие зубов, плохая гигиена полости рта и воспаление десен являются значимыми независимыми переменными, связанными с АГ у людей моложе 65 лет, не обнаружило связи между АГ и индивидуальными или совокупными стоматологическими переменными у лиц старше этого возраста [26]. В Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (n = 14625) после применения корректировки для большого числа вмешивающихся факторов было показано, что наиболее значимой связью между пародонтитом и АГ была у женщин в возрасте 30–59 лет. При этом она была максимальной в 30–39-летнем возрасте и в дальнейшем ослабевала [18].

Важную информацию по изучаемому вопросу предоставляют работы, в которых изучается связь АГ с активностью пародонтального воспаления. Поперечное исследование, проведенное в Швеции и включавшее 4254 участника в широком возрастном диапазоне, показало, что сила связи между пародонтитом и АГ увеличивается с увеличением степени тяжести поражения пародонта (ОШ для тренда здоровый пародонт, гингивит, умеренный или тяжелый пародонтит 1,32; 95% ДИ 1,13–1,54)

[17]. Наличие более значимой ассоциации АГ с тяжелыми формами пародонтита была подтверждена и в упомянутом выше метаанализе [23]. Вместе с тем в исследовании А. Nassan и соавторов (2013), основанном на данных медицинской документации и самоотчетах участников, не было обнаружено большей склонности к развитию АГ у лиц с выраженными проявлениями пародонтита, что может быть отнесено к особенностям методологии данного исследования [28].

Важное практическое значение имеет вопрос, на каком этапе пародонтального воспаления формируется связь между двумя заболеваниями. Ответ на него дает исследование когорты KNHANES ($n = 19560$), которое показывает, что связь между состоянием пародонта и АГ формируется очень рано, еще до появления развернутой клиники пародонтального воспаления. Интересной находкой этого исследования было то, что многомерный анализ, проведенный в подгруппе участников, не имеющих клинических проявлений пародонтита и скорректированный для большого количества вмешивающихся факторов, продемонстрировал наличие значимой ассоциации между АГ и кратностью чистки зубов [29].

Этот факт можно объяснить в свете результатов более раннего исследования, в котором было показано, что люди, которые чистят зубы по крайней мере два раза в день, имеют меньше видимого зубного налета по сравнению с теми, кто чистит зубы один раз в день или не чистит вообще [30]. Можно предположить, что индуцируемые бактериальными биопленками воспалительные и иммунные реакции в пародонте имеют место еще до развития клиники пародонтального воспаления. В этом аспекте чистка зубов, удаляя зубной налет, возможно, будет эффективной профилактикой обоих заболеваний.

Интересным и дискуссионным вопросом остается направление вектора причинно-следственных отношений в ассоциации заболеваний пародонта и АГ. К сожалению, большинство исследований в силу их поперечного дизайна не позволяют на него ответить, а количество доступных продольных исследований невелико, и результаты их неоднозначны [25, 31–34].

Так, в серии проспективных когортных исследований Т. Morita и соавторами (2010, 2016) показано, что у людей с исходно нормальным уровнем АД наличие пародонтита было связано с развитием АГ в процессе динамического наблюдения, и этот риск был значительно большим у участников с длительно (более 6 лет) существующими пародонтальными карманами. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие нелеченого пародонтита может

существенно повышать риск развития АГ у предрасположенных субъектов [32, 33].

В проспективном исследовании Y. Kawabata и соавторов (2016) наличие у участников (4516 студентов) с предгипертензией пародонтальных карманов глубиной ≥ 4 мм и кровоточивости десен при зондировании было ассоциировано с развитием АГ в динамике трехлетнего наблюдения, после учета классических факторов кардиоваскулярного риска (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,19–6,29) [34].

Вместе с тем в проведенном в США исследовании, в котором приняли участие 31 543 медицинских работника с нормальным уровнем АД, не было обнаружено связи между пародонтитом (имеющимся на момент включения в исследование или возникшим во время его проведения) и развитием АГ в течение 20 лет наблюдения [25]. Следует, однако, заметить, что суждение о наличии пародонтита и АГ в данном исследовании делалось на основании самоотчетов участников.

Нам не удалось найти в доступной литературе проспективных исследований, оценивающих риск развития пародонтита у лиц с АГ и исходно здоровым пародонтом, хотя такие исследования представляют несомненный интерес.

Пародонтит и артериальная гипертензия: возможные механизмы ассоциации

Наиболее обсуждаемыми в литературе механизмами, опосредующими связь пародонтита и АГ, являются системная генерализация местного воспалительного процесса, окислительный стресс, нарушение функции эндотелия. Вместе с тем нельзя игнорировать неблагоприятное влияние АГ на ткани пародонта, способствующее, при прочих равных условиях, развитию и поддержанию хронического воспаления [7].

За последние три десятилетия роль сосудистого воспаления как механизма, участвующего в прогрессировании АГ, получила серьезное фундаментальное обоснование благодаря большому количеству клинических и экспериментальных работ [35, 36].

Общая площадь воспаления при пародонтите довольно велика и примерно эквивалентна размеру ладони [37]. Следовательно, локально продуцируемые в очаге провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-6, могут поступать в системный кровоток и индуцировать выработку печенью реактивов острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, сывороточный амилоид А), способствуя формированию эндотелиальной дисфункции [8, 38, 39]. Имеются доказательства того,

что в сыворотке крови людей с хроническим агрессивным пародонтитом, не имеющих других хронических заболеваний, концентрация острофазовых маркеров и воспалительных цитокинов выше, чем в контрольной группе людей со здоровым пародонтом, в то время как уровень противовоспалительных медиаторов у них снижен [40]. Наличие более высоких сывороточных концентраций СРБ у пациентов с пародонтитом было подтверждено и в ходе мета-анализа 10 исследований случай–контроль [41].

С другой стороны, показано, что у людей с АГ имеется сопряженность плазменных уровней СРБ с жесткостью артериальных сосудов, атеросклерозом, повреждением органов-мишеней и сердечно-сосудистыми событиями. Более того, у лиц с исходно нормальным уровнем АД уровни СРБ были предиктором развития АГ в динамике наблюдения [42].

На основании вышесказанного можно предположить, что наличие в организме хронического очага инфекции, которым является длительно существующее и волнообразно протекающее воспаление в пародонте, может усиливать системный воспалительный ответ и вносить вклад в консолидацию повышенного уровня АД или даже способствовать его повышению у исходно нормотензивных предрасположенных субъектов.

Другим возможным механизмом, опосредующим связь пародонтита и АГ, является окислительный стресс. Давно и хорошо доказано, что окислительный стресс играет большую роль в развитии и становлении АГ, поскольку реактивные формы кислорода являются медиаторами для вазоконстрикции и сосудистого воспаления, а биодоступность NO во многом зависит от редокс-статуса [43–48]. С другой стороны, есть доказательства того, что при пародонтите существует избыточная продукция свободных радикалов в зоне воспаления, способствующая разрушению тканей пародонта [49]. Образующиеся при этом реактивные кислородные радикалы вызывают дисбаланс между оксидантной и антиоксидантной активностью [50]. Кроме того, бактериальные эндотоксины могут способствовать окислительному стрессу, опосредованному митохондриальной дисфункцией, которая снижает уровень коэнзима Q10 и активность цитратсинтазы, что еще больше увеличивает скорость образования свободных радикалов [51]. По мере того как состояние пародонта ухудшается, реактивные формы кислорода попадают в системную циркуляцию, приводя к окислительному стрессу на системном уровне [8, 52, 53]. F. D' Aiuto с соавторами (2010) продемонстрировали, что у пациентов с пародонтитом были более высокие уровни диакрон-реактивных кислородных метаболитов и более низкие уровни

общих антиоксидантных сквенджеров по сравнению со здоровыми людьми в группе контроля. Результаты были независимы от возраста и пола, а также других факторов, в том числе этнической принадлежности, курения и липидных профилей участников [50].

Таким образом, представляется, что хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми моментами, опосредующими связь между пародонтитом и АГ. Вероятнее всего, эта связь реализуется через ухудшение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов [8]. Подтверждением этому являются результаты поперечного исследования S. Amag с соавторами (2003), в котором было обнаружено, что степень нарушения эндотелийзависимой поток-опосредованной дилатации плечевой артерии у нормотензивных пациентов с тяжелым пародонтитом сопоставима с таковой у пациентов с АГ [54]. Кроме того, есть работы, свидетельствующие об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации после пародонтологического лечения как у нормотензивных, так и у гипертензивных больных [55].

К настоящему времени в полости рта обнаружено более 700 видов бактерий, формирующих симбиотическую связь и образующих в процессе своей жизнедеятельности на поверхности зубов и десен биопленки — зубной налет. Биопленки высвобождают биологически активные продукты — бактериальные липополисахариды, хемотаксические пептиды, белковые токсины и органические кислоты [8]. Эрозирование десен в пародонтальных карманах способствует распространению бактерий и продуктов их жизнедеятельности из пародонта в системную циркуляцию. Бактериemia и эндотоксемия, накопление соединений, образующихся при окислительном стрессе, а также перекрестная реактивность или молекулярная мимикрия между антигенами бактерий и аутоантигенами рассматриваются как дополнительные механизмы, потенциально связывающие заболевания пародонта с системными заболеваниями [8].

В последние годы предложен еще один механизм возможной связи пародонтита с системным воспалением, который может реализоваться через изменения кишечной микробиоты, вызванные проглатываемой со слюной *P. Gingivalis*. Модификация микробиоты повышает проницаемость кишечного эпителия и приводит к эндотоксемии, способствующей развитию системного воспалительного ответа [56].

Рисунок иллюстрирует возможные механизмы формирования патологических ассоциаций между АГ и воспалением в пародонте.

Рисунок. Возможные механизмы формирования патологических ассоциаций между пародонтитом и артериальной гипертензией



Примечание: СРО — свободнорадикальное окисление; СРБ — С-реактивный белок; САА — сывороточный амилоид альфа; АД — артериальное давление; IL (interleukin) – интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли.

Как уже упоминалось выше, опубликованные к настоящему времени данные о связи пародонтита и АГ не могут исключать возможности обратного влияния стойко повышенного уровня АД на состояние пародонта. Сейчас уже понятно, что большинство патофизиологических звеньев АГ переплетаются с ведущими аспектами развития и прогрессирования пародонтального синдрома, а ткани пародонта в биологическом сценарии АГ, наряду с другими органами-мишенями, могут включаться в процессы ремоделирования.

Повышение уровня АД вызывает изменения микроциркуляции (пролиферация интимального и эластического слоев с уменьшением просвета сосудов, питающих пародонтальную мембрану). Это может привести к артериолярному и капиллярному разрежению и последующей ишемии пародонта, что

облегчает развитие пародонтита [57]. По данным ряда исследований, редификация микроциркуляторного русла наблюдается уже на начальных этапах развития АГ и даже у здоровых пациентов с отягощенной наследственностью по этому заболеванию [58]. Наличие неблагоприятных морфологических изменений в сосудах десневой и пародонтальной мембраны в виде гипертрофии мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки было подтверждено в эксперименте у крыс с реноваскулярной гипертензией [59].

Кроме того, следует учитывать, что изменение гемодинамических условий, нарушая взаимодействие важнейших компонентов конечного звена сосудистой системы (кровоток, форменные элементы, сосудистая стенка), создает идеальные условия для формирования нарушений в сосудисто-

тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, что усугубляет микроциркуляторные расстройства [60].

Интересен ряд экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что высокое АД вызывает не только сосудистое ремоделирование, но и оказывает влияние на качество альвеолярной костной ткани у лабораторных животных. Так, в моделях экспериментального пародонтита, вызванного наложением лигатуры вокруг шейки первого левого нижнего моляра у крыс, было показано, что воспалительная реакция пародонта была значительно ярче выражена, и потеря костной ткани была большей у крыс с АГ, чем у нормотензивных животных [61, 62]. В другом исследовании у гипертензивных крыс обнаружено худшее качество альвеолярной костной ткани независимо от наличия воспаления [63]. Исследование J. Vanderlei с соавторами (2013) продемонстрировало, что деградация костной ткани альвеолярных отростков у крыс с АГ и экспериментальным пародонтитом продолжается даже после удаления повреждающего стимула [64].

Существующие публикации свидетельствуют о том, что в человеческом организме АГ тоже связана с нарушением метаболизма кальция [65] и снижением минеральной плотности костей [66], что может, теоретически, привести к ухудшению качества и альвеолярной кости. Однако в небольшом исследовании A. L. Fabris с соавторами (2017) было показано, что морфологические, гистологические и иммуногистохимические параметры альвеолярной костной ткани больных АГ, получающих терапию ИАПФ, сопоставимы с таковыми у людей в группе контроля [67]. Но, интерпретируя результаты этого исследования, следует учитывать показанное ранее в экспериментальных моделях положительное влияние ИАПФ на метаболизм костной ткани [68, 69], а также то, что в упомянутое исследование включали больных с полным контролем уровня АД на фоне данной терапии.

Влияние пародонтальной терапии на уровень артериального давления

Фактические данные, накопленные за годы изучения связи между АГ и пародонтитом, свидетельствуют о наличии между ними истинно коморбидных ассоциаций. Представляется, что эти заболевания имеют перекрывающийся спектр факторов риска и общие патогенетические механизмы, которые, потенцируя друг друга, приводят к ускоренной прогрессии обоих состояний. Исходя из этого, в ряде работ последних лет тестировалась гипотеза о возможном влиянии пародонтального лечения на здоровье сосудов. Предполагалось, что

это влияние может реализоваться через уменьшение выраженности системного воспаления.

Действительно, в нескольких исследованиях, в том числе выполненных с участием пациентов с пародонтитом, ССЗ и метаболическим синдромом, показано снижение уровня ключевых медиаторов системного воспаления, а также маркеров окислительного стресса в сыворотке крови после пародонтологического лечения [70, 71]. Умеренное, но статистически значимое воздействие терапии на уровни СРБ, подтверждено и в метаанализе трех исследований, проведенном S. Paraskevas с соавторами (2008) [41]. Однако в других работах изменений концентраций острофазовых реактантов после лечения пародонта не наблюдалось, что может указывать на различную восприимчивость к воспалительным стимулам или реакцию на терапию в разных популяциях обследуемых [70].

Оценка влияния пародонтальной терапии на уровень АД была предметом весьма небольшого количества исследований.

В исследовании D. S. Nada и соавторов (2015), которые изучали влияние нехирургического лечения пародонта на кардиоваскулярный и биохимический статус больных ишемической болезнью сердца, было показано значимое снижение уровня систолического АД в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, в которой лечение пародонтита не проводилось [72].

Небольшое проспективное когортное исследование F. Vidal с соавторами (2009) показало, что пародонтальная терапия приводила к значительному снижению АД, а также уровней СРБ, IL-6, фибриногена и степени гипертрофии левого желудочка у пациентов с рефрактерной гипертензией [73]. Исследование Q. B. Zhou с соавторами (2017) продемонстрировало, что интенсивное лечение пародонта у пациентов с предгипертензией приводило к снижению уровня АД и уменьшению потребности в медикаментозном лечении, а также сопровождалось снижением уровней высокочувствительного СРБ и IL-6 [74]. В исследовании W. Housken и соавторов (2016) было показано, что уровень систолического АД после лечения пародонта снижался даже у исходно нормотензивных субъектов [75]. Можно заметить, что проведенные исследования демонстрируют влияние пародонтального лечения на АД независимо от его исходного уровня.

Таким образом, несмотря на малое количество и небольшую мощность исследований, оценивающих влияние пародонтологического лечения на динамику АД у больных АГ, они предоставляют обнадеживающие результаты, свидетельствующие

о том, что лечение пародонта будет способствовать лучшему контролю АД в данной когорте больных.

Нельзя не остановиться отдельно на недавно опубликованных результатах наблюдения пациентов с гипертонической болезнью, участвовавших в исследовании NHANES 2009–2014 годов в США. Показано, что наличие у этих больных пародонтита сопровождалось худшим профилем систолического АД на фоне медикаментозного лечения АГ, то есть антигипертензивная терапия у пациентов с пародонтитом была менее эффективной, чем у людей со здоровым пародонтом [24]. Эти данные являются дополнительным свидетельством пользы включения обследования пародонта и, при необходимости, лечения его патологии в синергические стратегии, направленные на улучшение контроля АД дополнительно к медикаментозному лечению.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что АГ и пародонтит — состояния, каждое из которых повышает кардиоваскулярный риск — формируют между собой истинно коморбидные ассоциации. Представляется, что ключевыми механизмами, опосредующими формирование этих ассоциаций, являются воспаление и окислительный стресс. С другой стороны, гемодинамические нарушения, вызванные АГ, могут вызывать костное и сосудистое ремоделирование пародонта, способствуя возникновению и поддержанию пародонтального воспаления.

Оценке влияния пародонтологического лечения на уровень АД посвящено небольшое количество исследований, но полученные в них результаты свидетельствуют о том, что включение обследования и, при необходимости, лечения заболеваний пародонта в алгоритм наблюдения пациентов с гипертонической болезнью может улучшить степень контроля АД. Оценка влияния лечения заболеваний пародонта на индивидуальный и популяционный профиль кардиоваскулярного риска может стать перспективным направлением научных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Noncommunicable diseases. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440 [Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2016;22 (5):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440. In Russian].

4. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*. 2012;91(10):914–920.

5. Burt B and the Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2005;76(8):1406–1419.

6. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) *Russ J Cardiol*. 2017;6(146):7–85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

7. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011;219 (1):1–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030

8. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World J*. 2014;768237. doi:10.1155/2014/768237

9. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Стоматология*. 2007;5:76–78. [Grudyanov AI, Ovchinnikova VV. Inflammatory diseases of parodontium as risk factor for cardiovascular system pathology development. *Stomatologiya (Stomatology)*. 2007;86(5):76–78. In Russian].

10. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshipura KJ. Periodontal disease, hypertension and blood pressure among older adults in Puerto Rico. *J Periodontol*. 2013;84(2):203–211. doi:10.1902/jop.2012.110748

11. Ollikainen E, Saxlin T, Tervonen T, Suominen AL, Knuutila M, Jula A et al. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30–49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. *J Clin Periodontol*. 2014;41(12):1132–1138. doi:10.1111/jcpe.12316

12. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FKL, Stijger A, Tromp JAH et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: A Cross Sectional Study. *J Periodontol*. 2010;81(11), 1622–1628. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100058>

13. Völzke H, Schwahn C, Dörr M, Schwarz S, Robinson D, Dören M et al. Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure. *J Hypertens*. 2006;24(7):1257–1263.

14. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, Hingorani AD, Netuveli G, Donos N et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *J Hypertens*. 2010;28(12):2386–2393. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e0fe1

15. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs Jr DR, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens*. 2010;28(7):1413–21. doi:10.1097/HJH.0b013e328338cd36

16. Блашкова С. Л., Галявич А. С., Василевская Е. М. Распространенность и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию. Казанский медицинский журнал. 2015;96(2):170–174. [Blashkova SL, Galyavich AS, Vasilevskaya EM. Prevalence and structure of periodontal disease in patients with coronary heart disease preparing for coronary artery bypass surgery. Kazan Medical Journal. 2015;96(2):170–174. In Russian].
17. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of Myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol.* 2006;77(7):1173–1178.
18. Ahn YB, Shin MS, Byun JS, Kim HD. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol.* 2015;42(11):998–1005. doi:10.1111/jcpe.12471
19. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2010;81(11):1622–1628. doi:10.1902/jop.2010.100058
20. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *Br Med J.* 2010;340:c2451. doi:10.1136/bmj.c2451
21. Zhang L, Li YF, Liang ZZ, Ba PF, Sang XH, Liu J et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uygur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011;39(12):1140–1144.
22. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis.* 2011;17(6):560–563. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01800.x
23. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2016;180:98–112. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.018
24. Pietropaoli D, Pinto RD, Ferri C, Wright JT, Giannoni M, Ortu E et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009 to 2014. *Hypertension.* 2018;72(6):1365–1373. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528.
25. Rivas-Tumanyan S, Spiegelman D, Curhan GC, Forman JP, Joshupura KJ. Periodontal disease and incidence of hypertension in the health professionals follow-up study. *Am J Hypertens.* 2012;25(7):770–776. doi:10.1038/ajh.2012.32
26. Darnaud C, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Bouchard P. Oral health and blood pressure: The IPC Cohort. *Am J Hypertens.* 2015;28(10):1257–1261. doi.org/10.1093/ajh/hpv025
27. Колесникова Л. Р., Погодина А. В., Федотова М. В., Валявская О. В., Рычкова Л. В. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: обоснование рациональных подходов к профилактике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(6):98–102. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102. [Kolesnikova LR, Pogodina AV, Fedotova MV, Rychkova LV, Valyavskaya OV. Dental health of adolescents with arterial hypertension: rationale for approaches to prevention using calcium glycerophosphate and magnesium chloride. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(6):98–102. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102. In Russian].
28. Hassan A, Alam MK. Systemic conditions in patients with periodontal disease. *Inter Med J.* 2013;20(3):363–366.
29. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations among oral hygiene behavior and hypertension prevalence and control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol.* 2015; 86(7):866–73. doi:10.1902/jop.2015.150025
30. Hill KB, Chadwick B, Freeman R, O’Sullivan I, Murray JJ. Adult Dental Health Survey 2009: relationships between dental attendance patterns, oral health behaviour and the current barriers to dental care. *Br Dent J.* 2013;214(1):25–32. doi:10.1038/sj.bdj.2012.1176
31. Lee JH, Oh JY, Youk TM, Jeong SN, Kim YT, Choi SH. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: A 12-year longitudinal health-examinee cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26):e7398. doi:10.1097/MD.0000000000007398
32. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol.* 2010;81(4):512–519. doi:10.1902/jop.2010.090594
33. Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N et al. Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: a 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(10):475–482.
34. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, Kataoka K, Yamane M, Mizutani S et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. *Am J Hypertens.* 2016;29(3):388–396. doi:10.1093/ajh/hpv117
35. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Доготарь О. А., Виллевалде С. В., Мирилашвили Т. Ш. Характеристика субклинического воспаления у больных с неосложненной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2006;12(3):216–221. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Dogotar OA, Villevalde SV, Mirilashvili TS. Characteristics of subclinical inflammation in uncomplicated arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2006;12(3):216–221. In Russian].
36. Барсуков А. В., Таланцева М. С., Коровин А. Е., Мирохина М. А., Дыдышко В. Т., Васильев В. Н. Эссенциальная гипертензия и воспаление. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013;(4):229–236. [Barsukov AV, Talantseva MS, Korovin AE, Mirohina MA, Dydyshko VT, Vasiliev VN. Essential hypertension and inflammation. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii* = Bulletin of the Russian Academy of Military Medicine. 2013;(4):229–236. In Russian].
37. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):668–673. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x
38. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30–45.
39. Bansal T, Pandey A, Deepa, D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: a brief review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7): ZE21–4. doi:10.7860/JCDR/2014/8355.4646
40. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J.* 2003;24(23):2099–2107.
41. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277–290.
42. Hage FG. C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014;28(7):410–415. doi:10.1038/jhh.2013.111
43. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(Suppl 14):S51–S69. doi:10.1111/jcpe.12060

44. Колесникова Л. И., Долгих В. В., Осипова Е. В., Натяганова Л. В., Погодина А. В., Гребенкина Л. А. и др. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009;24(3–1):25–27. [Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Osipova EV, Natyaganova LV, Pogodina AV, Grebenkina LA. et al. Oxidative stress in adolescents having labile arterial hypertension. Siberian Medical Journal. 2009;24(3–1):25–27. In Russian].
45. Колесникова Л. И., Натяганова Л. В., Осипова Е. В., Долгих М. И., Долгих В. В., Погодина А. В. Формирование окислительного стресса у мальчиков-подростков с артериальной гипертензией. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012;4(4):43–45. [Kolesnikova LI, Natyaganova LV, Osipova EV, Dolgikh MI, Dolgikh VV, Pogodina AV. Oxidative stress formation in teenage boys with hypertension. Voprosy Diagnostiki v Pediatrii = Issues on Diagnostics in Pediatrics. 2012;4(4):43–45. In Russian].
46. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960.
47. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. *World J Cardiol*. 2014;6(6):353–366.
48. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Touyz KM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):631–641. doi:10.1016/j.cjca.2015.02.008
49. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol*. 2007;43:160–232.
50. D' Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(11):1241–1246. doi:10.1177/0022034510375830
51. Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MDC, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(10):1336–1343. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.018
52. Горбачева И. А., Орехова Л. Ю., Сычева Ю. А., Султанова Н. Ф., Чуудинова Т. Н. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2010;15(3):6–8. [Gorbacheva IA, Orekhova LYu, Sycheva YuA, Sultanova NF, Chudinova TN. Role of a hypoxia and peroxidation processes in arterial hypertension pathogenesis and inflammatory periodontal diseases. *Periodontology*. 2010;56(3):6–8. In Russian].
53. Gumus P, Huseynalemdaroglu B, Buduneli N. The role of oxidative stress in the interaction of periodontal disease with systemic diseases or conditions. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2016;5(2):33–3817.
54. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(7):1245–1249.
55. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):39–46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.002
56. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. doi:10.1038/srep04828
57. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):355–361. doi:10.2174/1573403X10666140416094901
58. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke R et al. Microcirculation in hypertensive patients. *Biorheology*. 2013;50(5–6):241–255. doi:10.3233/BIR-130645
59. Castelli WA, Diaz-Perez R, Nasjleti CE, Caffesse RG. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978;46(4):576–582.
60. Плеханова О. С., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. *Кардиология*. 2015;7(55):63–77. [Plekhanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mechanisms of Vascular Remodeling Following Arterial Injury. *Kardiologiya*. 2015;55(7):63–77. In Russian].
61. Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(6):523–523.
62. Bonato CF, do-Amaral CCF, Belini L, Salzedas LMP, Oliveira SHPD. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. *J Periodontol Res*. 2012;47(6):783–792. doi:10.1111/j.1600-0765.2012.01496.x
63. Bastos MF, Brillhante FV, Goncalves TE, Pires AG, Napimoga MH, Marques MR et al. Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: a study in rats. *J Periodontol*. 2010;81(7):1075–1083. doi:10.1902/jop.2010.090705
64. Vanderlei JMTMM, Messoria MR, Fernandes PG, Novaes AB, Palioto DB, Grisi MFM et al. Arterial hypertension perpetuates alveolar bone loss. *Clin Exp Hypertens*; 2013;35(1):1–5. doi:10.3109/10641963.2012.683969
65. McFarlane SI. Bone metabolism and the cardiometabolic syndrome: pathophysiological insights. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(1):53–57.
66. Da Silva VN, Fiorelli LNM, Da Silva CC, Kurokawa CS, Goldberg TBL. Do metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents? *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:1. doi:10.1186/s12986-016-0156-0
67. Fabris AL da S, Mulinari-Santos G, Hassumi JS, Freire AR, Faverani LP, Gruber R et al. Morphometric and histologic characterization of alveolar bone from hypertensive patients. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(6):1106–1113. doi:10.1111/cid.12548
68. Bayar A, Turan A, Gulle K, Akpolat M, Turan I, Turhan E. The effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II type 1 receptor blocker losartan on fracture healing in rats. *Clin Invest Med*. 2015;38(4):E164–E172.
69. Liu YY, Yao WM, Wu T, Xu BL, Chen F, Cui L. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(2):149–158.
70. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1172–1179.
71. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodontol Res*. 2015;51(4):489–498. doi:10.1111/jre.12328
72. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effeco on non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: A Randomized Trial. *J Periodontol*. 2015;86(11):1201–1211.
73. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial

hypertension. *J Periodontol.* 2009;80(5):786–791. doi:10.1902/jop.2009.080471

74. Zhou QB, Xia WH, Ren J, Yu BB, Tong XZ, Chen YB et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2017;88(8):711–722. doi:10.1902/jop.2017.160447

75. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Rodriguez EA, Mulders TA, van den Born BJ et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls: A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens.* 2016;30(1):24–29.

Информация об авторах

Погодина Анна Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru;

Валявская Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, врач ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: v.o.v_13.doc@mail.ru;

Колесникова Лариса Романовна — доктор медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru;

Рычкова Любовь Владимировна — доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru;

Колесников Сергей Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Author information

Anna V. Pogodina, MD, PhD, Principal Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru;

Olga V. Valyavskaya, PhD, Physician, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: v.o.v_13.doc@mail.ru;

Larisa R. Kolesnikova, MD, PhD, Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru;

Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru;

Sergey I. Kolesnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Principal Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.379-008.64.1. 36.7

Проект резолюции Экспертного Совета главных специалистов СЗФО по выявлению предиабета и профилактике сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, опорно-двигательного аппарата

Е. Н. Гринева¹, В. И. Мазуров², Ю. Ш. Халимов³,
И. Г. Бакулин², А. В. Панов¹, В. В. Тыренко³,
И. А. Новикова⁴, А. Ю. Бабенко¹, Т. Л. Каронова¹,
Г. Т. Банщиков⁵, М. М. Лебоева⁶, О. Ю. Лоле⁷,
Н. Ю. Рябова⁸, А. А. Тоинов⁹, А. А. Семко¹⁰,
И. М. Шеинская¹¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Архангельск, Россия

⁵ Бюджетное учреждение здравоохранения высшего
образования «Вологодская областная клиническая
больница», Вологда, Россия

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Псковская городская поликлиника», Псков, Россия

⁷ Государственное образовательное бюджетное
учреждение здравоохранения «Центральная городская
клиническая больница», Великий Новгород, Россия

⁸ Государственное образовательное бюджетное
учреждение здравоохранения «Мурманская городская
поликлиника № 2», Мурманск, Россия

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Сыктывкарский
государственный университет имени Питирима Сорокина»,
Сыктывкар, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: 8(812)702-37-49, доб. 003087.
E-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
19.12.19 и принята к печати 26.12.19.*

¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Поликлиника № 1», Мурманск, Россия

¹¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калининградской области «Центральная городская клиническая больница», Калининград, Россия

Резюме

В связи с высокой распространенностью предиабета, превышающей частоту сахарного диабета 2-го типа, наличие четких алгоритмов выявления и ведения пациентов с этой патологией является важнейшей задачей в работе врачей различных специальностей — терапевтов, кардиологов, врачей общей практики. Показано, что начало профилактических мероприятий на этапе предиабета позволяет получить наибольший эффект от их внедрения и обеспечить предотвращение или замедление развития сахарного диабета 2-го типа, его микро- и макрососудистых осложнений, отсрочить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата и неалкогольной жировой болезни печени. Эти мероприятия должны осуществляться на этапе первичной медицинской помощи. В данной резолюции экспертами предложен алгоритм диагностики и лечения предиабета.

Ключевые слова: предиабет, гипергликемия, метформин, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, остеоартрит, дислипидемия

Для цитирования: Гринева Е. Н., Мазуров В. И., Халимов Ю. Ш., Бакулин И. Г., Панов А. В., Тыренко В. В., Новикова И. А., Бабенко А. Ю., Каронова Т. Л., Банщиков Г. Т., Лебоева М. М., Лоле О. Ю., Рябова Н. Ю., Тоинов А. А., Семко А. А., Шеинская И. М. Проект резолюции Экспертного совета главных специалистов СЗФО по выявлению предиабета и профилактике сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, опорно-двигательного аппарата. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):693–699. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-693-699

Draft resolution of the Expert Council of the chief specialists of the North-West Federal District on the identification of prediabetes and the prevention of type 2 diabetes mellitus and related diseases of cardiovascular system, liver, musculoskeletal system

E. N. Grineva¹, V. I. Mazurov², Yu. Sh. Khalimov³, I. G. Bakulin², A. V. Panov¹, V. V. Tyrenko³, I. A. Novikova⁴, A. Yu. Babenko¹, T. L. Karonova¹, G. T. Banshikov⁵, M. M. Leboeva⁶, O. Yu. Lole⁷, N. Yu. Ryabova⁸, A. A. Toinov⁹, A. A. Semko¹⁰, I. M. Sheinskaya¹¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Nord-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St Petersburg, Russia

⁴ Northern State Medical University, Arkhangel'sk, Russia

⁵ Vologda Regional Hospital, Vologda, Russia

⁶ Pskov City Polyclinic, Pskov, Russia

Corresponding author:

Alina Yu. Babenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.
Phone: 8(812)702–37–49, ext. 003087.
E-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru

Received 19 December 2019;
accepted 26 December 2019.

⁷ Central City Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia

⁸ Murmansk City Polyclinic № 1, Murmansk, Russia

⁹ Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, Russia

¹⁰ Murmansk City Polyclinic № 1, Murmansk, Russia

¹¹ Deputy Chief Doctor of Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia

Abstract

Considering high prevalence of prediabetes, exceeding the incidence of type 2 diabetes mellitus, clear algorithms for identifying and managing patients with this pathology is the most important task for doctors of various specialties — therapists, cardiologists, general practitioners. The preventive measures are more efficient when started at the stage of prediabetes rather than when type 2 diabetes mellitus has been developed. They help to prevent or delay the development of type 2 diabetes mellitus, its micro- and macrovascular complications, cardiovascular diseases, pathology of muscular-skeletal system and liver. All these measures should be implemented at the stage of primary health care. The resolution presents an algorithm of verifying and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

Key words: prediabetes, hyperglycemia, metformin, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, dyslipidemia

For citation: Grineva EN, Mazurov VI, Khalimov YuSh, Bakulin IG, Panov AV, Tyrenko VV, Novikova IA, Babenko AYu, Karonova TL, Bانشikov GT, Leboeva MM, Lole OYu, Ryabova NYu, Toinov AA, Semko AA, Sheinskaya IM. Draft resolution of the Expert Council of the chief specialists of the North-West Federal District on the identification of prediabetes and the prevention of type 2 diabetes mellitus and related diseases of cardiovascular system, liver, musculoskeletal system. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6): 693–699. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-693-699

В соответствии с мировыми данными, 387 миллионов человек болеют сахарным диабетом 2-го типа (СД2), при этом у 46,3% заболевание не диагностировано [1]. В Российской Федерации (РФ) СД является самым распространенным эндокринным заболеванием и входит в перечень социально значимых заболеваний, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 № 715. СД2 представляет серьезную опасность, так как долгое время может протекать бессимптомно, его осложнения являются одной из ведущих причин смертности как в РФ, так и в мире. На данный момент на территории РФ 5,4% населения в возрасте 20–79 лет имеют СД2, но только около 50% осведомлены о своем заболевании. Согласно результатам исследования NATION, 19,2% населения РФ и 17,9% населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) имеют предиабет, который является известным фактором риска СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Проведение мероприятий по профилактике социально значимых заболеваний законодательно закреплено в статьях 12 и 30 Федерального закона от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Меры профилактики развития СД у лиц с предиабетом, а также алгоритм выявления последнего в настоящее время

в РФ недостаточно разработан. В Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 173 н от 29.03.2019 «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» закреплена частота наблюдения лиц с предиабетом (код МКБ-10 R73.0, R73.9): пожизненно, не реже 1 раза в год, с контролем глюкозы плазмы крови натощак и через 2 часа после нагрузки (согласно клиническим рекомендациям), с приемом и осмотром врача-эндокринолога. Между тем не вызывает сомнений необходимость включения в скрининг предиабета оценки уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), как удобного метода (не требует измерения строго натощак), с высокой преаналитической стабильностью и обеспечивающего непрерывную взаимосвязь диагностического параметра (уровня HbA1c) с риском микро- и макрососудистых осложнений [3].

Разработка комплекса целевых пациент-ориентированных мероприятий по профилактике, раннему выявлению и своевременному началу лечения СД2 является важной задачей здравоохранения. Доказано, что профилактические мероприятия, включающие изменение образа жизни и терапию метформином, могут предотвратить или отсрочить не только начало СД2, но и ассоциированные с ним ССЗ.

Рисунок. Алгоритм действий при выявлении инициальных нарушений гликемии (предиабет)



Примечание: ПГН — повышенная глюкоза натощак; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Так, например, в программе DPPOS (программе превенции СД) у пациентов с интенсивным изменением образа жизни показано 34-процентное снижение заболеваемости СД2 со средним периодом отсрочки его развития на 4 года. В то же время терапия метформинотом ассоциирована со снижением заболеваемости СД2 на 18 % и развитием СД2 на 2 года позже [4].

На заседании Экспертного совета в составе главных терапевтов СЗФО РФ и ведущих эндокринологов Санкт-Петербурга состоялось обсуждение современных аспектов проблемы предиабета и коморбидных состояний, имеющегося мирового и отечественного научного и клинического опыта. В совещании приняли участие главные внештатные специалисты — эндокринологи, терапевты, терапевты-пульмонологи, кардиологи, эндокринологи различных ведомств здравоохранения — Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, представители Ленинградской, Архангельской, Мурманской, Вологодской, Калининградской, Псковской и Новгородской областей, Республики Коми (профессор Е. Н. Гринева, академик В. И. Мазуров, профессор Ю. Ш. Халимов, профессор И. Г. Бакулин, профессор А. В. Панов, Г. Т. Баншиков, И. М. Шеинская, профессор И. А. Новикова, О. Ю. Лоле, А. А. Тоинов,

А. А. Семко, М. М. Лебоева, профессор В. В. Тыренко, Н. Ю. Рябова).

В докладах участники совещания осветили и представили к обсуждению ряд актуальных вопросов по профилактике и лечению предиабета. Критерии диагностики предиабета и показатели его распространенности в популяции, включая РФ и Северо-Западный регион, примеры разных популяций больных предиабетом, профилактические и терапевтические возможности, роль предиабета в формировании рисков ССЗ, а также обоснование алгоритмов диагностики и лечения предиабета Е. Н. Гринева директор института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России в СЗФО.

В докладе профессора А. В. Панова (доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) были сделаны акценты на нарушениях липидного обмена и макрососудистых осложнениях у пациентов с предиабетом.

Отдельные клинически значимые коморбидные состояния осветили:

- академик В. И. Мазуров (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафе-

дрой терапии и ревматологии имени Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, главный внештатный специалист ревматолог СЗФО) — продемонстрировал важную роль предиабета в формировании заболеваний опорно-двигательного аппарата, наиболее распространенным из которых является остеоартрит, а наиболее перспективным методом коррекции — бигуаниды, которые должны назначаться на стадии предиабета в сочетании с мероприятиями, направленными на уменьшение массы тела;

- профессор И. Г. Бакулин (профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист терапевт Минздрава России в СЗФО, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов “Северо-Запад”») обосновал новые возможности диагностики и терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на фоне предиабета. Наряду с общепринятыми методами лечения НАЖБП при сочетании с предиабетом показана необходимость назначения метформина;

- А. Ю. Бабенко (доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России) описала отдельные фенотипы предиабета, обосновала применение метформина в коррекции предиабета и обозначила влияние терапии метформином на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, эксперты показали, что начало профилактических мероприятий на этапе предиабета позволяет получить наибольший эффект от их внедрения и обеспечить предотвращение или замедление развития СД2, его микро- и макрососудистых осложнений, отсрочить развитие ССЗ, заболеваний опорно-двигательного аппарата и НАЖБП. Эти мероприятия должны осуществляться на этапе первичной медицинской помощи. В связи с этим было принято решение Совета экспертов главных специалистов СЗФО:

1. Довести до сведения всех главных специалистов субъектов СЗФО (терапевтов, специалистов по медицинской профилактике, ревматологов, эндокринологов, гастроэнтерологов) информацию о проведенном Совете экспертов по вопросам выявления предиабета и профилактике СД2 в СЗФО.

2. Главным специалистам-терапевтам, специалистам по медицинской профилактике, эндокринологам довести до сведения комитетов, министерств здравоохранения субъектов СЗФО необходимость обеспечения передачи в базу данных терапевтов, эндокринологов, кардиологов, отделений (кабинетов) медицинской профилактики лечебно-профилактических учреждений результатов тестов определения уровня глюкозы крови, если они соответствуют значениям нарушения толерантности к глюкозе и/или гипергликемии натощак, полученных в рамках диспансеризации, профилактических медицинских осмотров, проводимых в рамках приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302 н.

3. Предложить использование одобренного Советом экспертов Алгоритма действий врача (фельдшера) отделений медицинской профилактики при проведении мероприятий по диспансеризации, профилактических медицинских осмотров (Прил. № 1).

Приложение № 1.

Алгоритм действий врача (фельдшера) отделений медицинской профилактики:

Скрининг на предиабет должен быть проведен:

- у всех пациентов старше 45 лет и пациентов, имеющих: семейный анамнез СД2, гестационный СД в анамнезе, избыточную массу тела или ожирение и/или другие проявления метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия), предрасполагающие ССЗ, синдром поликистозных яичников, НАЖБП;

- для оценки степени риска целесообразно использовать русскую версию опросника Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC).

У всех пациентов групп риска следует оценить уровень глюкозы плазмы крови натощак

и/или уровень HbA1c при возможности его оценки валидным методом (метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для исследования гликированного гемоглобина — сертифицирован на соответствие требованиям NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program)), либо провести стандартный глюкозотолерантный тест.

При выявлении СД2 направить пациента к эндокринологу для подбора лечения.

При выявлении инициальных (начальных) нарушений гликемии (предиабет), дальнейшая тактика — по алгоритму (рис.).

4. Главным специалистам-терапевтам, специалистам медицинской профилактики рекомендуется обеспечить проведение анкетирования участников диспансеризации, профилактических осмотров и медицинских осмотров в рамках приказа № 302 н с использованием опросника для пациентов русской версии FINDRISC [5]. Пациента, у которого по данным опросника FINDRISC выявлен умеренный или высокий риск развития предиабета или СД2 (≥ 15 баллов), следует направить на исследование глюкозы плазмы натощак и/или определение уровня HbA1c.

5. Терапевтам и врачам семейной медицины предоставлять главным терапевтам, главным эндокринологам, главным кардиологам, главным ревматологам данные о количестве выявленных случаев предиабета и пациентов, нуждающихся в проведении лекарственной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th edition poster update, 2014. [Electronic resource]. URL: http://www.idf.org/sites/default/_les/Atlas-poster-2014_EN.pdf. Accessed, 2016.
2. Dedov II, Shestakova MV, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:90–95. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.010
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011;57(6):e1–e47.
4. DPP Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512
5. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725–731.

Информация об авторах

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, Главный внештатный эндокринолог Северо-Западного региона РФ, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: grineva_e@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0042–7680;

Мазуров Вадим Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, вице-президент Ассоциации ревматологов России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа, заведующий кафедрой терапии и ревматологии имени Э. Э. Эйхвальда, директор Научно-исследовательского института ревматологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: maz.nwgm@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0797–2051;

Халимов Юрий Шавкатович — доктор медицинских наук, профессор, Главный внештатный эндокринолог комитета

по здравоохранению Санкт-Петербурга, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, e-mail: yushkha@gmail.com; ORCID: 0000–0002–7755–7275;

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: igbakulin@yandex.ru, ORCID: 0000–0002–6151–2021;

Панов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alexeypanov@list.ru, ORCID: 0000–0002–9845–7572;

Тыренко Вадим Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный терапевт Санкт-Петербурга, главный кардиолог Минобороны России, начальник кафедры факультетской терапии имени С. П. Боткина ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, e-mail: Vadim_turenko@mail.ru;

Новикова Ирина Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Северный ГМУ» Минздрава России, e-mail: ianovikova@mail.ru; ORCID: 0000–0002–3473–5877;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диabetологии Института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alina_babenko@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0559–697X;

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Банщиков Геннадий Трофимович — кандидат медицинских наук, главный внештатный терапевт Вологодской области, заслуженный врач РФ, заведующий кардиологическим отделением БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», e-mail: banchikovg@inbox.ru;

Лебоева Марина Михайловна — главный внештатный терапевт Пскова, заместитель главного врача ГБУЗ «Псковская городская поликлиника», e-mail: marinaleboeva@gmail.com;

Лоле Оксана Юрьевна — главный терапевт, заведующая терапевтическим отделением ГОБУЗ «Центральная городская клиническая больница», e-mail: oji86ego1@mail.ru;

Рябова Наталья Юрьевна — врач-терапевт, заведующая отделением дневного стационара ГОБУЗ «Мурманская городская поликлиника № 2», e-mail: ryabov.shura@yandex.ru;

Тоинов Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий консультативно-лечебным отделением санатория-профилактория, доцент кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина», e-mail: drtoinov@yandex.ru;

Семко Анна Александровна — врач-эндокринолог ГБУЗ «Поликлиника № 1», e-mail: anna-endo@mail.ru;

Шейнская Ирина Михайловна — главный внештатный терапевт Министерства здравоохранения Калининградской области, заместитель главного врача ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», e-mail: i522@mail.ru.

Author information

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Endocrinologist of the North-West Federal District, Director, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: grineva_e@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0042-7680;

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, DSc, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Rheumatologist, St Petersburg and the North-West Federal District, Head, Department of Therapy and Rheumatology, Director, Institute of Rheumatology, Nord-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: maz.nwgm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0797-2051;

Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Endocrinologist of the Health Committee of St Petersburg, Head, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, e-mail: yushkha@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7755-7275;

Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: igbakulin@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6151-2021;

Alexey V. Panov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alexeypanov@list.ru, ORCID: 0000-0002-9845-7572;

Vadim V. Tyrenko, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Cardiologist of Ministry of Defence of the Russian Federation, Chief Therapist of St Petersburg, Head, Department of Therapy named after S. P. Botkin, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, e-mail: Vadim_tyrenko@mail.ru;

Irina A. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University, e-mail: ianovikova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3437-5877;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Medical Education, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alina_babenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0559-697X;

Tatyana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Medical Education, Head, Research Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1547-0123;

Gennady T. Banchikov, MD, PhD, Chief Therapist of Vologda Region, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Cardiology Department, Vologda Regional Hospital, e-mail: banchikovg@inbox.ru;

Marina M. Leboeva, MD, Chief Therapist of Pskov, Deputy Chief Doctor, Pskov City Polyclinic, e-mail: marinaleboeva@gmail.com;

Oxana Yu. Lole, MD, Chief Therapist, Head, Therapy Department, Central City Clinical Hospital, e-mail: oji86ego1@mail.ru;

Natalya Yu. Ryabova, MD, Therapist, Head, Department of the Day Hospital, Murmansk City Polyclinic № 2, e-mail: ryabov.shura@yandex.ru;

Alexandr A. Toinov, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Medical Institute, Head, Medical Advisory Department, Sanatorium Dispensary, Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, e-mail: drtoinov@yandex.ru;

Anna A. Semko, MD, Endocrinologist, Murmansk City Polyclinic № 1, e-mail: anna-endo@mail.ru;

Irina M. Sheinskaya, MD, Chief Therapist of Ministry of Healthcare of Kaliningrad Region, Deputy Chief Doctor, Central City Clinical Hospital, e-mail: i522@mail.ru.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2020 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											
	«Артериальная гипертензия»						Количество комплектов					
	(наименование издания)											
	на 202__ 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.							36876		
				на _____ журнал						Индекс издания		
	«Артериальная гипертензия»											
	(наименование издания)											
	стои- мость	подписки		руб.		коп.		Количество				
		переадресовки		руб.		коп.		комплектов				
	на 202__ год по месяцам											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда											
	(почтовый индекс)						(адрес)					
	Кому											
	(фамилия, инициалы)											