

**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

Конради А. О. (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 — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

A.O. Konradi (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. Oshepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

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

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

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

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

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

- 6 Кобякова О. С., Малых Р. Д., Куликов Е. С., Деев И. А., Старовойтова Е. А., Кириллова Н. А., Балаганская М. А., Загромава Т. А. **Затратоэффективные программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Часть 1: уровень законодательства, средств массовой информации и окружающей среды**
- 15 Черняева М. С., Остроумова О. Д. **Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца**
- 27 Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В., Пospelова М. Л., Иванова Н. Е. **NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте**
- 37 Ерусланова К. А., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н. **Распространенность артериальной гипертензии и ортостатической гипотонии у супердолгожителей: предварительные результаты московского исследования 100-летних**
- 43 Мелехов А. В., Агаева А. И., Кузнецова В. А., Дубов А. А., Наконечная А. Д., Наконечный В. А., Полевянова П. О., Свирина Е. С., Тучкова А. С., Никитин И. Г. **Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы**
- 53 Вакарева В. В., Авдеева М. В., Щеглова Л. В. **Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении**
- 64 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. **Гендерные особенности ремоделирования сердца, сонных артерий и оценка результата нагрузочного теста у вахтовых рабочих в Арктике**

Content:

- 6 Kobyakova O. S., Malykh R. D., Kulikov E. S., Deev I. A., Starovoytova E. A., Kirillova N. A., Balaganskaya M. A., Zagromova T. A. **Cost-effective programs for the noncommunicable diseases prevention. Part 1: level of legislation, media and environment**
- 15 Cherniaeva M. S., Ostroumova O. D. **Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease**
- 27 Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Panina E. B., Vavilova T. V., Pospelova M. L., Ivanova N. E. **NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker**
- 37 Eruslanova K. A., Matchekhina L. V., Kotovskaya Y. V., Runikhina N. K., Tkacheva O. N. **Prevalence and coincidence of hypertension and orthostatic hypotension in pre- and centenarians and their effect on mortality: preliminary results of Moscow centenarian study**
- 43 Melekhov A. V., Agaeva A. I., Kuznetsova V. A., Dubov A. A., Nakonechnaya A. D., Nakonechny V. A., Polevyanova P. O., Svirina E. S., Tuchkova A. S., Nikitin I. G. **Arterial hypertension and antihypertensive treatment in the unorganized Moscow population**
- 53 Vakareva V. V., Avdeeva M. V., Shcheglova L. V. **Predictors of increased blood pressure in women after induction of superovulation for extracorporeal fertilization**
- 64 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I., Gubin D. G., Poshinov F. A., Velizhanin S. N. **Gender aspects of cardiac and carotid arteries remodeling and estimation of load test in watch workers in the Arctic**

Содержание:

- 75 Олейников В. Э., Хромова А. А.,
Абрамова Е. А., Салямова Л. И., Бабина А. В.,
Томашевский Н. А. **Влияние высокоэффек-**
тивной липидснижающей терапии
на локальную сосудистую ригидность
и симптомы хронической сердечной
недостаточности при постинфарктном
кардиосклерозе
- 85 Дьяченко М. А., Симакова М. А.,
Коростовцева Л. С., Боцкарев М. В.,
Гончарова Н. С., Свириев Ю. В.,
Моисеева О. М. **Нарушения дыхания**
во время сна у больных с легочной
артериальной гипертензией
и хронической тромбоэмболической
легочной гипертензией
- 94 Панарина С. А., Юдина Ю. С.,
Ионов М. В., Авдонина Н. Г.,
Емельянов И. В., Васильева Е. Ю.,
Китаева Е. А., Зверев Д. А., Звартау Н. Э.,
Конради А. О. **Влияние избыточного**
снижения уровня артериального давления
у пациентов после проведения ренальной
денервации: безопасность в отношении
функции почек
- 107 Богданова Е. О., Береснева О. Н.,
Галкина О. В., Парастаева М. М.,
Зубина И. М., Иванова Г. Т., Каюков И. Г.,
Кучер А. Г., Смирнов А. В. **Витамин D**
и фибропластические процессы
в миокарде спонтанно гипертензивных
крыс с начальными стадиями
хронической дисфункции почек

Content:

- 75 Oleynikov V. E., Khromova A. A.,
Abramova E. A., Salyamova L. I., Babina A. V.,
Tomashevsky N. A. **Highly effective**
lipid-lowering therapy on local vascular
stiffness and symptoms of chronic heart
failure in patients with postinfarction
cardiosclerosis
- 85 Dyachenko M. A., Simakova M. A.,
Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V.,
Goncharova N. S., Sviryaev Yu. V.,
Moiseeva O. M. **Sleep-related breathing**
disorders in patients with pulmonary arterial
hypertension and chronic thromboembolic
pulmonary hypertension
- 94 Panarina S. A., Yudina Yu. S., Ionov M. V.,
Avdonina N. G., Emelyanov I. V., Vasileva E. U.,
Kitaeva E. A., Zverev D. A., Zvartau N. E.,
Konradi A. O. **Impact of aggressive blood**
pressure reduction on kidney function
after renal denervation: long-term outcome
- 107 Bogdanova E. O., Beresneva O. N.,
Galkina O. V., Parastaeva M. M., Zubina I. M.,
Ivanova G. T., Kayukov I. G., Kucher A. G.,
Smirnov A. V. **Vitamin D and fibroplastic**
processes in myocardium in spontaneously
hypertensive rats with initial kidney
dysfunction



Глубокоуважаемые читатели!

Выход первого номера журнала 2020 года совпал с утверждением Минздравом новых рекомендаций Российского кардиологического общества по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Редакция благодарит всех членов редколлегии и редсовета за огромную работу, проделанную по подготовке текста рекомендаций и его критической оценке. В течение ближайших лет предстоит перестроить всю систему оценки качества помощи, оказываемой кардиологическим пациентам, в соответствии с критериями, которые являются неотъемлемой частью клинических рекомендаций. В отношении артериальной гипертензии к таким критериям отнесены, в первую очередь, достижение целевого уровня давления, раннее назначение комбинированной терапии, корректность установки диагноза и проведенного обследования. На страницах нашего журнала мы активно обсуждали новые концепции Европейских рекомендаций 2018 года, публиковали позицию российских экспертов. Сегодня, когда консенсус выработан и рекомендации вступили в силу, будет особенно важно оценить эф-

фективность их внедрения, поэтому мы приглашаем всех к публикации материалов, посвященных опыту работы и анализу эффективности применения новых рекомендаций и новых критериев. Уже в этом номере в этом аспекте важна статья А. В. Мелехова и соавторов, касающаяся лечения артериальной гипертензией в таком крупном мегаполисе, как Москва.

Настоящий номер посвящен большому числу клинических проблем артериальной гипертензии — от патогенеза до коррекции поражения органов-мишеней. Редакция надеется на интерес читателей и активное обсуждение новых рекомендаций и ситуации с лечением артериальной гипертензии в рамках национального проекта «Здравоохранение», в котором большое внимание уделено борьбе с болезнями системы кровообращения.

С уважением,

д.м.н., член-корреспондент РАН,
главный редактор журнала
«Артериальная гипертензия»
А. О. Конради

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

Затратоэффективные программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Часть 1: уровень законодательства, средств массовой информации и окружающей среды

**О. С. Кобякова, Р. Д. Малых, Е. С. Куликов,
И. А. Деев, Е. А. Старовойтова, Н. А. Кириллова,
М. А. Балаганская, Т. А. Загромава**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:
Малых Регина Денисовна,
ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,
Московский тракт, д. 2, Томск,
Россия, 634050.
Тел.: 8(3822)90–11–01 (доб. 1680).
E-mail: malykh.rd@ssmu.ru

*Статья поступила в редакцию
12.09.19 и принята к печати 25.10.19.*

Резюме

Достижения современной медицины и ряд других факторов привели к повышению общей продолжительности жизни и старению населения, что в совокупности с нездоровыми привычками способствовало росту числа хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Уменьшение бремени ХНИЗ в масштабах мира и каждого отдельно взятого государства является одной из приоритетных областей работы, направленной на повышение качества жизни и благосостояния населения. Как известно, различные программы профилактики и менеджмента заболеваний данной группы вносят неодинаковый вклад в эффективность и стоимость этой борьбы. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала решения, оптимальные по затратам, и другие рекомендуемые мероприятия по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Для каждого поведенческого фактора риска и категории заболеваний разработаны меры с оценкой их затратоэффективности. В данном обзоре представленные ВОЗ затратоэффективные и другие меры анализируются с точки зрения их применения на первых трех из шести выделенных уровней: законодательство, средства массовой информации, окружающая среда, сообщество, семья, медицинский специалист. Кроме того, приведены примеры превентивных программ, направленных на борьбу с курением и употреблением сахаросодержащих напитков, а также повышение физической активности населения.

Ключевые слова: неинфекционные заболевания, программы профилактики, затратоэффективность, табак, сахаросодержащие напитки, физическая активность

Для цитирования: Кобякова О. С., Малых Р. Д., Куликов Е. С., Деев И. А., Старовойтова Е. А., Кириллова Н. А., Балаганская М. А., Загромава Т. А. Затратоэффективные программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Часть 1: уровень законодательства, средств массовой информации и окружающей среды. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):6–14. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-6-14

Cost-effective programs for the noncommunicable diseases prevention. Part 1: level of legislation, media and environment

O. S. Kobyakova, R. D. Malykh, E. S. Kulikov,
I. A. Deev, E. A. Starovoytova, N. A. Kirillova,
M. A. Balaganskaya, T. A. Zagromova
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Regina D. Malykh,
Siberian State Medical University,
2 Moskovskiy trakt, Tomsk,
634250 Russia.
Phone: 8(3822)90-11-01 (add. 1680).
E-mail: malykh.rd@ssmu.ru

*Received 12 September 2019;
accepted 25 October 2019.*

Abstract

Achievements of modern medicine and a number of other factors have led to an increase in the life expectancy and aging of the population. Together with an unhealthy lifestyle it has contributed to the growth in the number of noncommunicable diseases (NCDs). The priority area is the reduction of the burden of NCDs on a global scale and for each individual country in order to improve the quality of life and the welfare of the population. However, various programs for the prevention and management of NCDs make an unequal contribution to their effectiveness and cost. In 2017, World Health Organization (WHO) published cost-effective solutions and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. For each behavioral risk factor and disease category, measures were listed with an assessment of their cost-effectiveness. In this review, the cost-effective and other measures presented by WHO are analyzed in terms of their application at three out of the six levels identified by the authors: legislation, the media, and the environment. In addition, examples of preventive programs aimed at combating smoking and drinking sugar-sweetened beverages, as well as increasing the physical activity of the population are given.

Key words: noncommunicable diseases, preventive programs, cost-effectiveness, tobacco, sugar-sweetened beverages, physical activity

For citation: Kobyakova OS, Malykh RD, Kulikov ES, Deev IA, Starovoytova EA, Kirillova NA, Balaganskaya MA, Zagromova TA. Cost-effective programs for the noncommunicable diseases prevention. Part 1: level of legislation, media and environment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):6-14. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-6-14

Введение

Вне зависимости от уровня экономического развития страны все государства мира на данном этапе в той или иной степени страдают от бремени хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Несмотря на интенсивные меры и определенные успехи в борьбе, общемировая смертность от болезней из данной группы по-прежнему лидирует среди всех прочих причин и составляет 71 % [1]. Еще более актуальной является проблема прежде-

временной смертности от ХНИЗ в возрасте от 30 до 69 лет, ежегодно составляющая порядка 15 миллионов человек в мире [1].

Борьба с ХНИЗ складывается не столько из рекомендаций по менеджменту уже приобретенных заболеваний, сколько из программ ранней диагностики и профилактики их развития, в частности за счет уменьшения влияния поведенческих и коррекции метаболических факторов риска (ФР). Так, в Российской Федерации в период с 2010 по 2016

годы, благодаря мерам государственной политики, употребление алкоголя на душу населения в год в пересчете на чистый этанол снизилось на 4,1 л и, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составило 11,7 л в 2016 году [2].

Нельзя забывать и о том, что ФР не действуют на организм изолированно или в идеальных условиях окружающей среды и показателей гомеостаза. Именно поэтому наибольшую опасность для здоровья несет их непредсказуемое сочетанное влияние [3].

В свою очередь, меры по борьбе с ХНИЗ необходимо разрабатывать с учетом вызовов современного здравоохранения, особенностей среды и социальных детерминант здоровья населения. Вполне очевидно, что такие комплексные программы не могут ограничиваться «фрагментированными» или периодическими вмешательствами.

В данном обзоре приведен краткий анализ рекомендованных ВОЗ лучших практик по профилактике и менеджменту ХНИЗ с оценкой их затратоэффективности, сгруппированных в зависимости от уровня воздействия, представлены примеры подобных программ, оказывающих влияние за счет средств массовой информации (СМИ), изменений законодательства и условий окружающей среды.

В настоящее время разработано довольно большое число вариантов профилактики ХНИЗ, некоторые из них распространяются в равной степени на каждого жителя страны, другие предназначены для внедрения в медицинских учреждениях и так далее. Все подобные мероприятия имеют законодательное и нормативно-правовое обеспечение. Тем не менее

можно условно выделить несколько уровней их воздействия на индивидуальное поведение человека в отношении здоровья (табл.).

В 2017 году ВОЗ опубликовала документ, содержащий решения, оптимальные по затратам, и другие рекомендуемые мероприятия по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Для каждого поведенческого ФР и категории заболеваний перечисляются меры, затратоэффективность (cost-effectiveness, экономическая эффективность) которых была оценена при помощи модели выбора WHO-CHOICE [4].

Рассчитанный по результатам анализа коэффициент затратоэффективности представляет собой соотношение таких характеристик мероприятия, как стоимость реализации (международных долларов) и ее эффект (предотвращенный DALY — Disability-adjusted life year — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности). Высокий коэффициент средней затратоэффективности превентивной меры в данной работе составляет 100 и менее международных долларов на предотвращенный DALY [4]. Таким образом, было выделено 15 эффективных и экономически выгодных практик.

Рассмотрим данные мероприятия с точки зрения их воздействия на индивидуальное поведение в отношении здоровья на уровне законодательства, СМИ и окружающей среды.

Уровень законодательства

Наиболее затратоэффективные меры по борьбе с ХНИЗ реализуются на государственном уровне

Таблица

УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уровень	Описание
Законодательство	Законодательные меры, направленные на борьбу с ХНИЗ в рамках всего государства (например, ограничения времени продажи алкогольных напитков)
СМИ	Информационные кампании, повышающие осведомленность населения о ХНИЗ и их профилактике (например, информационные ролики о здоровом образе жизни)
Сообщество	Мероприятия по профилактике ХНИЗ на уровне отдельного сообщества, в том числе в рамках изменения политики организации (например, отсутствие сладких газированных напитков в школьной столовой)
Семья	Программы профилактики ХНИЗ, способствующие более здоровому образу жизни семьи (например, кулинарные курсы по приготовлению здоровых блюд)
Медицинский специалист	Стратификация риска и реализация индивидуальных программ профилактики (например, консультирование по вопросам отказа от курения)
Окружающая среда	Условия для реализации программ профилактики ХНИЗ, а также воздействие на неблагоприятные факторы среды (например, «зеленые зоны», велосипедные дорожки и так далее)

Примечание: СМИ — средства массовой информации; ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

и распространяются в равной степени на все население страны. Так, в отношении сокращения употребления табака рекомендуется [4]: повышение стоимости табачных изделий, использование простой упаковки с наличием графических предупреждений о вреде курения, маркетинговые ограничения и борьба с воздействием вторичного табачного дыма.

Эффективными мерами по уменьшению чрезмерного употребления алкоголя являются: повышение акцизов, ограничение физической доступности спиртных напитков, и вновь — запрет на рекламу.

Интересным оказалось и то, что в рамках сокращения распространенности нездорового питания наиболее затратноэффективными были названы только мероприятия по уменьшению употребления соли. Меры по контролю содержания трансжиров и сахара также рекомендованы, но обладают меньшим коэффициентом соотношения «польза–цена» [4].

Борьба с ХНИЗ путем изменения законодательства является примером популяционной профилактики. Мероприятия в рамках данной стратегии действительно отличаются высокими показателями эффективности для населения в масштабах страны при относительно более низких финансовых затратах [5]. Одной из областей работы таких программ является *борьба с курением*.

Ежегодно употребление табака приводит к 8 миллионам случаев смерти, из которых более 15 % приходится на некурящих людей, подвергшихся воздействию вторичного табачного дыма [6], вдыхание которого оказывает такое же влияние на сердечно-сосудистую систему, как и активное курение [7].

Налогообложение, в свою очередь, оказалось одним из самых эффективных способов контроля употребления табака. Высокую результативность такая государственная политика показала в Турции, где в период с 2005 по 2011 годы цены на табачные изделия выросли на 195 %, доходы от налогов на них увеличились на 124 %, а объем продаж табака снизился на 16 %. В Южной Африке в период 1993–2009 годов увеличение цены на табачные изделия на 212 % повысило доходы от налогов на 800 %, а распространенность курения снизилась на 25 % [8].

Как и во многих других странах мира, в 2005 году в Уругвае стартовала национальная программа по контролю над употреблением табака. Согласно мониторингу ВОЗ, за период с 2000 по 2015 годы число курильщиков в возрасте старше 15 лет уменьшилось практически вдвое — с 40 % до 22 %, что в абсолютных значениях составило около 400 тысяч человек [9, 10].

Высокий коэффициент затратноэффективности такой меры, как запрет на курение в общественных местах, часто публично ставился под сомнение та-

бачной промышленностью. Тем не менее в Венгрии после введения в 2011 году запрета на курение во всех предприятиях гостинично-ресторанного бизнеса, вопреки изначальным убыточным прогнозам, доходы этой отрасли увеличились на 142 миллиона долларов за период с 2011 по 2013 годы [11].

Другой, еще не настолько широко проявившей себя сферой применения мер государственной политики является *ограничение употребления сахаросодержащих напитков*.

Особенно остро данная проблема стоит в отношении профилактики детского ожирения. По глобальным оценкам, к 2025 году около 268 миллионов детей в возрасте от 5 до 17 лет будут иметь избыточную массу тела, из которых 91 миллион — ожирение, у 4 миллионов разовьется сахарный диабет 2-го типа, у 27 миллионов — артериальная гипертензия [12]. При этом между употреблением сахаросодержащих напитков и увеличением массы тела прослеживается более четкая связь, чем в случае любых других продуктов питания и напитков [13].

В руководстве ВОЗ по потреблению сахаров рекомендуется ограничить количество добавленного сахара до < 10 % суммарной энергетической ценности рациона в сутки, для улучшения здоровья необходимо сократить этот уровень до < 5 % [14], таким образом, в день следует ограничиться 15–35 г.

По результатам метаанализа L. Hyseni и соавторов (2017), многокомпонентные и ценовые вмешательства оказались наиболее действенными в улучшении питания [15]. Увеличение налога на сахаросодержащие напитки на 5–20 % может снизить количество потребляемых калорий на 10–48 % у взрослых и на 5–8 % у детей [16].

По рекомендациям ВОЗ, введение налогов должно сопровождаться субсидированием полезных альтернатив сахаросодержащим напиткам, реализацией образовательных программ и схем маркировки товара. Для наибольшей эффективности налоги и субсидии должны составлять не менее 10–15 % цены товара [13].

В настоящее время по-прежнему большое значение в борьбе с ХНИЗ имеет государственная политика, ограничивающая доступность факторов риска, а также способствующая формированию более здоровых моделей поведения.

Влияние средств массовой информации

Довольно часто среди затратноэффективных способов профилактики ХНИЗ в упомянутом документе ВОЗ указаны мероприятия, реализующиеся в СМИ, например, запреты на рекламу табачных изделий и алкоголя [4]. Кроме того, в борьбе с употреблением табака рекомендуется также проведение кампаний,

информирующих население о вреде курения и вторичного табачного дыма. Посредством подобных информационных мероприятий возможно также сокращение потребления соли.

Единственной мерой с высоким коэффициентом затратоэффективности в отношении уменьшения распространенности недостаточной физической активности (ФА) названа информационно-разъяснительная кампания, включающая участие СМИ в сочетании с другими программами на местах [4].

Используя более понятный язык, чем зачастую перегруженные терминами рекомендации медицинских специалистов, информационные кампании могут стать прогрессивным вариантом популяционной профилактики национального масштаба, например, в рамках все той же *борьбы с курением*.

Центры США по контролю и профилактике заболеваний в 2012 году провели национальную трехмесячную антитабачную кампанию под названием “Tips From Former Smokers” («Советы бывших курильщиков»). На телевидении была показана эмоциональная реклама, рассказывающая о страданиях людей, связанных с курением [17]. Для оценки вмешательства было проведено исследование, в котором приняли участие 3 051 курящих и 2 220 некурящих респондентов. По результатам работы, относительное увеличение числа курильщиков, предпринявших попытку бросить курить, составило 12 % ($p = 0,02$), что по оценкам в национальном масштабе равно 1,64 миллиону курильщиков. При этом приверженность воздержанию от сигарет при последующем наблюдении составила 13,4 % ($p = 0,01$). Среди некурящих распространенность бесед с друзьями и семьей о вреде курения возросла на 10 % ($p = 0,02$), в результате чего примерно 4,7 миллиона некурящих порекомендовали услуги по отказу от курения и более 6 миллионов рассказали о вреде курения.

Как было отмечено ранее, существенную роль в профилактике ХНИЗ может сыграть не только пропаганда ключевых составляющих здорового поведения, но и отсутствие рекламы ФР.

Так, в 1980-е годы при маркетинге сигарет марки «Кэмел» был использован мультипликационный герой — верблюд Джо. Согласно исследованию 1991 года в США, 91 % детей в возрасте шести лет узнавали верблюда так же хорошо, как Микки Мауса, и ассоциировали Джо Кэмела с сигаретами [18].

Одной из высокоэффективных стратегий маркетинга табачных изделий является и спонсорство спортивных мероприятий, которое формирует положительный образ курильщика, способствующий распространению курения среди молодежи. Показано, что 1/3 экспериментов с табаком среди молодого

населения происходит из-за рекламы, стимулирования продажи и спонсорства табака [19].

Пагубное воздействие повсеместной рекламы также препятствует *ограничению употребления сахаросодержащих напитков*.

Четыре рандомизированных контролируемых исследования [20] показали, что реклама пищевых продуктов увеличивает потребление калорий, при этом эффект оказался наибольшим среди детей с ожирением. В свою очередь, запрет рекламы продуктов питания на телевидении может уменьшить базовый уровень детского ожирения в США на 2,5–6,5 % [21].

Кроме рекламы и телевидения, на приобретение и потребление сахаросодержащих напитков влияют: легкодоступность в школе и дома [22], невысокая цена [23], попустительство родителей [24], употребление таких напитков родителями [23] и неосведомленность о влиянии на здоровье [22].

Учитывая такое воздействие, в ряде стран реклама, ориентированная на детей до 12–13 лет, запрещена на законодательном уровне (Норвегия, Швеция и другие). Реклама продуктов питания с высоким содержанием жиров, сахара и соли во время детских телепередач также не разрешена в Великобритании и Ирландии [13].

Масштаб и сила влияния СМИ на общество, особенно на детское население, могут быть обращены как на пользу, так и во вред здоровому образу жизни. Ограничение рекламных и разработка просветительских кампаний может сыграть существенную роль в борьбе с ХНИЗ.

Роль окружающей среды

Программы по изменению условий среды находят свое косвенное отражение в затратоэффективных мероприятиях по сокращению недостаточной ФА и более развернуто представлены среди рекомендованных для этого мер без измерения указанного показателя [4].

Традиционно факторы окружающей среды рассматривались с точки зрения влияния экологической обстановки на здоровье населения и развитие ХНИЗ. Действительно, риск развития раковых заболеваний повышается вследствие контакта с канцерогенами, такими как выхлопные газы, асбест, ионизирующее и ультрафиолетовое излучения и другие [25]. Загрязнение воздуха, продукты сгорания твердых видов топлива, озон, атмосферная пыль и аллергены также вызывают хронические респираторные заболевания [26].

В современном мире, где 56 % населения Земли являются городскими жителями (ООН, 2019), окружающей для человека все чаще становится

антропогенная среда. От того, насколько грамотно проведено городское планирование, зависят доступность и привлекательность, в том числе — способов профилактики ХНИЗ, например, путем *снижения недостаточной ФА*.

Оценки показывают, что на счет недостатка ФА можно отнести 5 % бремени ишемической болезни сердца, 7 % сахарного диабета 2-го типа, 9 % рака молочной железы и 10 % рака ободочной кишки [27].

Люди, страдающие большим депрессивным расстройством, почти в 70 % случаев, по данным метаанализа, не достигают рекомендованного уровня ФА [28]. Та же тенденция была обнаружена среди людей с деменцией [29]. ФА же может снизить риск развития депрессии и нейродегенеративных заболеваний. При этом депрессивное расстройство как минимум удваивает риск неблагоприятных исходов после острых эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Однако для того, чтобы повысить уровень ФА населения, необходимо не только продемонстрировать перспективы увеличения продолжительности и качества жизни, но и обеспечить условия, благоприятные для занятий физической культурой и спортом. В таком случае важными характеристиками среды становятся безопасность, доступность, комфорт и привлекательность.

Если полосы для велосипедного движения не считаются безопасными, вряд ли их востребованность будет достаточной. Согласно ряду исследований, способствовать передвижению на велосипеде могут: увеличение протяженности велосипедных путей [31], наличие программ совместного использования велосипедов [32] и наличие дорожных знаков и уличной разметки [33]. Многокомпонентные подходы в данном случае кажутся наиболее эффективным способом повышения популярности велосипедного движения. Так, улучшение инфраструктуры в Бостоне привело не только к увеличению доли велосипедистов на 140 % с 2007 по 2014 годы ($p = 0,002$), но и к снижению общего процента травм в результате несчастных случаев с их участием — с 82,7 % в 2009 году до 74,6 % в 2012 году [34].

В свою очередь, общественный транспорт также содействует повышению ФА. Недавнее исследование в Дании было посвящено изучению связи между доступностью общественного транспорта и временем, потраченным на активное передвижение (пешком или на велосипеде). Результаты продемонстрировали, что расстояние до автобусной остановки негативно связано с вероятностью активного передвижения, а плотность автобусных остановок и количество видов транспорта — напротив, позитивно [35].

В Калифорнии было показано, что факторами, наиболее тесно связанными со снижением уровня ФА среди лиц пожилого возраста, являются отсутствие хорошего уличного освещения, интенсивное дорожное движение и неудовлетворительный доступ в общественный транспорт [36].

В то же время ФА в условиях города должна быть не только безопасной, но и комфортной. Скамейки и другие места для отдыха создают элементарно необходимые условия для социализации. Сидящие люди формируют социально комфортную атмосферу, на таких улицах обычно выше ощущение безопасности [25].

Многочисленные исследования показали, что высокий процент жителей, страдающих от недостатка ФА или ожирения, часто концентрируются в бедных кварталах, которые не отличаются наличием привлекательных общественных благ [37].

Решить этот вопрос отчасти может наличие зеленых зон. Анализ показал, что чем больше времени человек проводит в окружении зеленых насаждений, тем более высокие баллы демонстрирует по шкалам психического здоровья и жизнеспособности [38]. Перекрестное исследование с участием 11 404 жителей Австралии показало снижение вероятности госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта на 37 % ($p < 0,05$) в районах с разнообразной зеленью [39].

Тем временем когортное исследование в Канаде демонстрирует сокращение смертности от респираторных заболеваний ($RR = 0,91$), связанное с увеличением площади зеленых зон [40]. В некоторых исследованиях также прослеживается зависимость между уровнем ФА и наличием зеленых зон [41], однако установить причинно-следственную связь такой корреляции еще предстоит.

Создание безопасной, доступной и комфортной среды, с точки зрения профилактики ХНИЗ, критически необходимо, во-первых, с целью коррекции экологических факторов риска, а во-вторых, для организации условий полноценной работы превентивных программ.

Заключение

Эффективность современных программ профилактики неинфекционных заболеваний зависит от множества факторов. В данном обзоре особенно подчеркивается важность межсекторального и многоуровневого взаимодействия различных структур в рамках единой стратегии профилактики.

Несмотря на то, что среди затратоэффективных мер по борьбе с ХНИЗ превалируют мероприятия, осуществляемые на уровне законодательства, нельзя отрицать колоссальное влияние СМИ на

мотивацию и каждодневные решения населения в отношении здоровья. Условия среды, в свою очередь, могут как способствовать, так и препятствовать не только ведению здорового образа жизни отдельно взятого человека, но и эффективной реализации программ профилактики популяционного масштаба.

Важность превентивной работы на уровне сообществ, семей и медицинских специалистов, а также возможные критерии, повышающие эффективность современных профилактических мер, будут более подробно рассмотрены во второй части обзора.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- World Health Organization. Noncommunicable diseases fact sheet [Internet]; 2018 [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]; 2018 [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>
- Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С., Старовойтова Е. А., Малых Р. Д., Балаганская М. А., Загрямова Т. А. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. Профилактическая медицина. 2019;22(2):45–50. doi.org/10.17116/profmed20192202145
[Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES, Starovoytova EA, Malykh RD, Balaganskaya MA, Zagromova TA. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(2):45–50. doi.org/10.17116/profmed20192202145. In Russian]
- World Health Organization. Tackling NCDs: “best buys” and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases [Internet]; 2017 [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259232>
- Кобякова О. С., Куликов Е. С., Малых Р. Д., Черногорюк Г. Э., Деев И. А., Старовойтова Е. А. и др. Стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний: современный взгляд на проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):92–98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-92-98 [Kobyakova OS, Kulikov ES, Malykh RD, Chernogoruk GE, Deev IA, Starovoytova EA et al. Strategies for the prevention of chronic non-communicable diseases: a modern look at the problem. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(4):92–98. doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-92-98. In Russian].
- World Health Organization. Tobacco fact sheet [Internet]; 2019 [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke. *Circulation*. 2005;111(20):2684–2698. doi.org/10.1161/circulationaha.104.492215
- World Health Organization. Tobacco control playbook [Internet]; 2019 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/395687/Tobacco-Control-Playbook-final.pdf?ua=1
- World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]; 2017 [cited 2019 Aug 30]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255336/9789241565486-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015 [Internet]; 2015 [cited 2019 Aug 30]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/156262/1/9789241564922_eng.pdf
- WHO Regional Office for Europe. Tobacco control in practice. Article 8: protection from exposure to tobacco smoke — the story of Hungary [Internet]; 2014 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/263333/Tobacco-control-in-practice-Article-8-Protection-from-exposure-to-tobacco-smoke-the-story-of-Hungary.pdf?ua=1
- Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatric Obesity*. 2016;11(5):321–325. doi.org/10.1111/ijpo.12185
- WHO Regional Office for Europe. Evidence brief for policy. EVIPNet-Europe. Reducing the consumption of sugar-sweetened beverages and their negative health impact in Estonia [Internet]; 2017 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/324205/EBP-1-Web.pdf?ua=1
- World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children [Internet]; 2015 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/9789241549028_eng.pdf?ua=1
- Hyseni L, Atkinson M, Bromley H, Orton L, Lloyd-Williams F, McGill R et al. The effects of policy actions to improve population dietary patterns and prevent diet-related non-communicable diseases: scoping review. *Eur J Clin Nutr*. 2016;71(6):694–711. doi.org/10.1038/ejcn.2016.234
- Thow AM, Downs S, Jan S. A systematic review of the effectiveness of food taxes and subsidies to improve diets: Understanding the recent evidence. *Nutr Rev*. 2014;72(9):551–565. doi.org/10.1111/nure.12123
- McAfee T, Davis KC, Alexander RL, Pechacek TF, Bunnell R. Effect of the first federally funded US antismoking national media campaign. *Lancet*. 2013;382(9909):2003–2011. doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61686-4
- Fischer PM. Brand logo recognition by children aged 3 to 6 years. *JAMA*. 1991;266(22):3145. doi.org/10.1001/jama.1991.03470220061027
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship [Internet]; 2013 [cited 2019 Aug 30]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85380/9789241505871_eng.pdf?sequence=1
- Gregori D, Ballali S, Vecchio MG, Sciré AS, Foltran F, Berchiella P. Randomized controlled trials evaluating effect of television advertising on food intake in children: why such a sensitive topic is lacking top-level evidence? *Ecol Food Nutr*. 2014;53(5):562–777. doi.org/10.1080/03670244.2014.883976
- Hingle M, Kunkel D. Childhood obesity and the media. *Pediatric Clin North Am*. 2012;59(3):677–692. doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.021.
- Paes MV, Hesketh K, O'Malley C, Moore H, Summerbell C, Griffin S et al. Determinants of sugar-sweetened beverage consumption in young children: a systematic review. *Obes Rev*. 2015;16(11):903–913. doi.org/10.1111/obr.12310
- Cabrera Escobar MA, Veerman JL, Tollman SM, Bertram MY, Hofman KJ. Evidence that a tax on sugar sweetened beverages reduces the obesity rate: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1072. doi.org/10.1186/1471-2458-13-1072

24. Haerens L, Craeynest M, Deforche B, Maes L, Cardon G, De Bourdeaudhuij I. The contribution of psychosocial and home environmental factors in explaining eating behaviours in adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2007;62(1):51–59. doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602681
25. WHO Regional Office for Europe. Towards More Physical Activity in Cities [Internet]; 2017 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/353043/2017_WHO_Report_FINAL_WEB.pdf?ua=1
26. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. [Интернет]; 2013 [цитирован от 2019 Августа 30]. Доступен по ссылке: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_russian.pdf?ua=1. [World Health Organization. Global NCD action plan 2013–2020. [Internet]; 2013 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_russian.pdf?ua=1. In Russian].
27. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219–229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9
28. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:139–150. doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.050
29. van Alphen HJM, Hortobágyi T, van Heuvelen MJG. Barriers, motivators, and facilitators of physical activity in dementia patients: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;66:109–118. doi.org/10.1016/j.archger.2016.05.008
30. Европейское региональное бюро ВОЗ. Решение проблем коморбидности между психическими расстройствами и основными неинфекционными заболеваниями [Интернет]; 2017 [цитирован 2019 Август 30]. Доступен по ссылке: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/342915/Comorbidity-report_R-web.pdf?ua=1. [WHO Regional Office for Europe. Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases [Internet]; 2017 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/342915/Comorbidity-report_R-web.pdf?ua=1. In Russian].
31. Dill J, Carr T. Bicycle Commuting and Facilities in Major U.S. Cities: If you build them, commuters will use them. *Transportation Research Record: J Transportat Res Board.* 2003;1828(1):116–123. doi.org/10.3141/1828-14
32. Fishman E, Schepers P. Global bike share: What the data tells us about road safety. *J Safety Res.* 2016;56:41–45. doi.org/10.1016/j.jsr.2015.11.007
33. Hamann C, Peek-Asa C. On-road bicycle facilities and bicycle crashes in Iowa, 2007–2010. *Accid Anal Prev.* 2013;56:103–109. doi.org/10.1016/j.aap.2012.12.031
34. Pedroso FE, Angriman F, Bellows AL, Taylor K. Bicycle use and cyclist safety following Boston's bicycle infrastructure expansion, 2009–2012. *Am J Public Health.* 2016;106(12):2171–2177. doi.org/10.2105/ajph.2016.303454
35. Djurhuus S, Hansen H, Aadahl M, Glümer C. The Association between access to public transportation and self-reported active commuting. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(12):12632–12651. doi.org/10.3390/ijerph111212632
36. Balfour JL. Neighborhood environment and loss of physical function in older adults: evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155(6):507–515. doi.org/10.1093/aje/155.6.507
37. Leslie E, Cerin E, Kremer P. Perceived neighborhood environment and park use as mediators of the effect of area socio-economic status on walking behaviors. *J Phys Act Health.* 2010;7(6):802–810. doi.org/10.1123/jpah.7.6.802
38. van den Berg M, van Poppel M, van Kamp I, Andrusaityte S, Balseviciene B, Cirach M et al. Visiting green space is associated with mental health and vitality: a cross-sectional study in four European cities. *Health Place.* 2016;38:8–15. doi.org/10.1016/j.healthplace.2016.01.003
39. Pereira G, Foster S, Martin K, Christian H, Boruff BJ, Knuiman M et al. The association between neighborhood greenness and cardiovascular disease: an observational study. *BMC Public Health.* 2012;12(1):466. doi.org/10.1186/1471-2458-12-466
40. Villeneuve PJ, Jerrett M, G. Su J, Burnett RT, Chen H, Wheeler AJ et al. A cohort study relating urban green space with mortality in Ontario, Canada. *Environ Res.* 2012;115:51–58. doi.org/10.1016/j.envres.2012.03.003
41. Kondo M, Fluehr J, McKeon T, Branas C. Urban green space and its impact on human health. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(3):445. doi.org/10.3390/ijerph15030427

Информация об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ректор ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0003-0098-1403, e-mail: rector@ssmu.ru;

Малых Регина Денисовна — ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, заместитель декана факультета дистанционного образования ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0001-8037-1239, e-mail: malykhregina94@gmail.com;

Куликов Евгений Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и последипломной работе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0002-0088-9204, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com;

Деев Иван Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0002-4449-4810, e-mail: ivandeyev@yandex.ru;

Старовойтова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Кириллова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Балаганская Марина Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0002-7072-4130, e-mail: aestas@list.ru;

Загрюмова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: orcid.org/0000-0001-5641-5094, e-mail: zagromova@gmail.com.

Author information

Olga S. Kobayakova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of General Medicine, Rector, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0003-0098-1403, e-mail: rector@ssmu.ru;

Regina D. Malykh, MD, Assistant, Department of General Medicine, Deputy Dean, Department of Distance Learning, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0001-8037-1239, e-mail: malykhregina94@gmail.com;

Evgeniy S. Kulikov, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Scientific and Postgraduate Work, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0002-0088-9204, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com;

Ivan A. Deev, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatrics, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0002-4449-4810, e-mail: ivandeyev@yandex.ru;

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medicine, Siberian State Medical University, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Natalya A. Kirillova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medicine, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Marina A. Balaganskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medicine, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0002-7072-4130, e-mail: aestas@list.ru;

Tatyana A. Zagromova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medicine, Siberian State Medical University, ORCID: orcid.org/0000-0001-5641-5094, e-mail: zagromova@gmail.com.

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

Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

М. С. Черняева¹, О. Д. Остроумова^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации» Управления делами Президента

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — Отделение специализированной помощи «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.06.19 и принята к печати 19.10.19.

Резюме

Повышение артериального давления (АД) является ведущим фактором риска преждевременной смерти и одним из важных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), причем значительное повышение риска наблюдается начиная с уровня систолического АД около 140 мм рт. ст. Тактика антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ИБС представлена как в европейских, так и в российских рекомендациях по АГ. В ряде наблюдательных исследований, метаанализов, специальных анализов подгрупп пациентов с АГ и ИБС крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) выявлено существование J-образной связи между достигнутым уровнем АД и повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для более детального освещения проблемы в данной статье представлен обзор современной литературы в отношении целевых значений АД у больных АГ и ИБС, включая пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и пациентов, перенесших процедуры реваскуляризации. Рассмотрены данные крупных исследований и метаанализов, оценивающие взаимосвязь более интенсивного по сравнению с менее интенсивным контролем АД со снижением риска развития основных сердечно-сосудистых событий или смертности. Анализ литературы показал, что в группе пациентов старческого возраста недостаточно доказательств преимущества более низких целевых значений АД при сочетании АГ и ИБС, что обуславливает необходимость проведения специально спланированных РКИ, посвященных изучению этого вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, целевой уровень артериального давления, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, антигипертензивная терапия, пожилой пациент

Для цитирования: Черняева М. С., Остроумова О. Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):15–26. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26

Target levels of blood pressure in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

M. S. Cherniaeva¹, O. D. Ostroumova^{2,3}

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University — Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova,
I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University,
16 1st Leonova street, Moscow,
129226 Russia.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 17 June 2019;
accepted 19 October 2019.

Abstract

High blood pressure (BP) is a leading risk factor for premature death and one of the important risk factors for coronary heart disease (CHD). A significant increase in risk is observed starting from the level of systolic BP of about 140 mm Hg. Tactics of antihypertensive therapy in patients with co-existent hypertension (HTN) and CHD are reviewed in the European and Russian recommendations for HTN. In spite of this, some uncertainty remains regarding the optimal target BP level in patients with HTN and clinically manifest CHD mainly due to the lack of convincing evidence arising from large and specially designed randomized clinical trials (RCTs) dedicated to this issue. Some observational studies, meta-analysis, special analysis of subgroups of patients with HTN and CHD from the large RCTs, showed a J-shaped relation between the achieved BP and an increased cardiovascular risk. Our paper reviews up-to-date literature in relation to the target BP level in patients with HTN and CHD, including patients with high cardiovascular risk and patients undergoing revascularization. We review data from large studies and meta-analysis, evaluating the impact of more intensive vs. less intensive control of BP on the risk of major cardiovascular events or mortality. The analysis of the literature confirmed a lack of evidence of benefits of lower target BP values in senile patients with co-existent HTN and CHD, thus indicating the need for well-planned RCTs.

Key words: hypertension, coronary artery disease, target blood pressure, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, antihypertensive therapy, elderly patients

For citation: Cherniaeva MS, Ostroumova OD. Target levels of blood pressure of patients with arterial hypertension and coronary heart disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(1):15–26. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15-26

Между ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) существует тесная патогенетическая связь. Так, в исследовании INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) [1] показано, что в общей популяции примерно 50 % риска инфаркта миокарда обусловлено дислипидемией и около 25 % — АГ [1]. В другом исследовании на основе анализа данных более 1 млн пациентов показано, что стабильная и нестабильная

стенокардия, ассоциированные с АГ, вносят большую часть вклада (43 %) в потерянные годы жизни у пациентов в возрасте старше 30 лет [2].

Частота АГ у больных ИБС составляет от 63,9 до 81,3 % [3, 4] и значительно увеличивается у больных старше 65 лет [3]. Так, по данным ретроспективного когортного исследования 1 372 272 пациентов в возрасте 67 лет и старше о влиянии полиморбидности на продолжительность жизни, одновременное наличие АГ и ИБС выявлено у 81,3 % пациентов [3]. Среди

3 753 пациентов (средний возраст $62,4 \pm 10,9$ года), включенных в исследование FGENTCARD ((Functional genomic diagnostic tools for coronary artery disease), у которых были обнаружены поражения коронарных артерий, классифицируемые как легкие ($\leq 50\%$ стеноза по крайней мере в одном сосуде) или тяжелые ($> 50\%$ стеноза в одном или нескольких коронарных артерий), АГ имела место у 63,9% пациентов [4].

С другой стороны, имеются убедительные данные, что снижение артериального давления (АД) оказывает существенное влияние на уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Так, недавний метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) антигипертензивной терапии продемонстрировал, что риск развития ИБС уменьшается на каждые 10 мм рт. ст. снижения систолического АД (САД): относительный риск (ОР) 0,83; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 0,78–0,88 [5]. О подобном снижении риска сообщалось и в другой публикации, где более интенсивное снижение АД (достигнутый средний уровень АД 133/76 мм рт. ст.), по сравнению с менее интенсивным контролем (достигнутый средний уровень АД 140/81 мм рт. ст.), привело к уменьшению риска развития ИМ на 13% [6]. В Европейских рекомендациях по лечению АГ (2018) [7] у пациентов с АГ и ИБС моложе 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД в диапазоне 120–129 мм рт. ст. при условии его хорошей переносимости, но снижение САД менее 120 мм рт. ст. не рекомендовано, у больных старше 65 лет рекомендован целевой уровень САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст. Целевой уровень диастолического АД (ДАД) для всех больных АГ, независимо от наличия сопутствующей ИБС и возраста пациентов, заявлен как 70–79 мм рт. ст. [7]. Несмотря на это, сохраняется определенная неуверенность в отношении оптимального целевого уровня АД у пациентов с АГ и ИБС, возможно, обусловленная противоположными патофизиологическими гипотезами. Например, более низкие значения САД, такие как < 120 мм рт. ст., могут уменьшить нагрузку на миокард и, напротив, чрезмерное снижение ДАД может ухудшить коронарную перфузию, особенно при сохраняющемся стенозе коронарной артерии [8, 9]. Кроме того, данные ряда исследований говорят о существовании J-кривой между достигнутыми уровнями АД у пациентов с ИБС и сердечно-сосудистыми исходами у пациентов [10–13].

Оптимальные целевые уровни АД у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ изучали в ряде исследований последних лет [10, 12–29].

Так, E. Vidal-Petiot и соавторы в 2016 году опубликовали результаты исследования, в котором

у пациентов с ИБС и АГ авторы изучали взаимосвязь достигнутого уровня АД с сердечно-сосудистыми исходами (первичная конечная точка — совокупность сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, вторичные конечные точки — каждый компонент первичной конечной точки по отдельности, смерть от всех причин и госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН)) [14]. Авторы проанализировали данные 22 672 пациентов со стабильной ИБС, зарегистрированных в проспективном наблюдательном продольном регистре CLARIFY (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease), получавших лечение в связи с наличием АГ, средний возраст пациентов составил $65,2 \pm 10$ года. В конце периода наблюдения (медиана — 5 лет) была обнаружена резко выраженная J-образная кривая между первичной конечной точкой и как низкими, так и высокими значениями САД и ДАД. Так, по сравнению с контрольной группой больных с уровнем САД 120–129 мм рт. ст. скорректированный на возраст, географический регион, статус курения, наличие ИМ в анамнезе, чрескожное коронарное вмешательство, сахарный диабет 2-го типа (СД2), индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации, наличие заболеваний периферических артерий, госпитализаций острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, прием блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), диуретиков и ацетилсалициловой кислоты ОР развития первичной конечной точки для САД 140–149 мм рт. ст. составил 1,51 (95% ДИ 1,32–1,73) и для САД ≥ 150 мм рт. ст. — 2,48 (95% ДИ 2,14–2,87). САД < 120 мм рт. ст. также было ассоциировано с повышенным риском развития первичной конечной точки (скорректированный ОР 1,56; 95% ДИ 1,36–1,81). По сравнению с контрольной группой пациентов с ДАД 70–79 мм рт. ст., более высокое значение ДАД (≥ 80 мм рт. ст.) было ассоциировано с повышенным риском развития первичной конечной точки: скорректированный ОР для ДАД 80–89 мм рт. ст. — 1,41 (95% ДИ 1,27–1,57) и для ДАД ≥ 90 мм рт. ст. — 3,72 (95% ДИ 3,15–4,38). Также по сравнению с контрольной группой и более низкие значения ДАД (< 70 мм рт. ст.) были ассоциированы с увеличением риска развития первичной конечной точки: скорректированный ОР для ДАД 60–69 мм рт. ст. — 1,41 (95% ДИ 1,24–1,61) и для ДАД < 60 мм рт. ст. — 2,01 (95% ДИ 1,50–2,70).

Подобная J-кривая, как для САД, так и для ДАД, наблюдалась и в отношении развития вторичных конечных точек (риска развития сердечно-сосудистой смерти, смерти от всех причин, ИМ и госпитализации по поводу СН), но не для инсульта. Повышен-

ные значения САД и ДАД были связаны с заметным увеличением риска развития инсульта: скорректированный ОР для САД 140–149 мм рт. ст. составлял 1,51 (95 % ДИ 1,16–1,97), для САД $\geq$ 150 мм рт. ст. — 2,57 (95 % ДИ 1,94–3,41). Скорректированный ОР для ДАД 80–89 мм рт. ст. составлял 1,46 (95 % ДИ 1,18–1,79), для ДАД $\geq$ 90 мм рт. ст. — 4,33 (95 % ДИ 3,15–5,94). В то же время при более низких значениях САД и ДАД не отмечалось повышенного риска развития инсульта: скорректированный ОР для САД < 120 мм рт. ст. — 1,06 (95 % ДИ 0,77–1,46), для ДАД 60–69 мм рт. ст. — 1,23 (95 % ДИ 0,94–1,61), для ДАД < 60 мм рт. ст. — 1,31 (95 % ДИ 0,64–2,69).

Специально проведенный анализ не показал значимых различий в отношении взаимосвязи между САД и ДАД с развитием первичной конечной точки в подгруппах пациентов с наличием СД2, инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, СН, предшествующей реваскуляризации миокарда, хронического заболевания почек на момент включения. Тем не менее статистически значимая ассоциация с возрастом наблюдалась как для САД ($p = 0,018$), так и для ДАД ($p = 0,018$). Так, пациенты > 75 лет имели повышенный риск развития первичной конечной точки для САД $\geq$ 150 мм рт. ст. (скорректированный ОР 1,84; 95 % ДИ 1,40–2,43) и САД < 120 мм рт. ст. (скорректированный ОР 1,47; 95 % ДИ 1,12–1,94), но не для САД 140–149 мм рт. ст. (скорректированный ОР 1,19; 95 % ДИ 0,92–1,56), в то же время у пациентов в возрасте $\leq$ 75 лет отмечен повышенный риск развития первичной конечной точки в этих 3 подгруппах по уровню АД по сравнению с подгруппой САД 120–129 мм рт. ст. Повышенный риск развития первичной конечной точки для ДАД у пациентов > 75 лет был значимым только для ДАД < 60 мм рт. ст., тогда как у более молодых пациентов он был значимым уже при ДАД 70 мм рт. ст. Таким образом, в данном наблюдательном исследовании продемонстрировано, что у пациентов со стабильной ИБС, которые получали антигипертензивные препараты, низкие уровни САД (< 120 мм рт. ст.) и ДАД (< 70 мм рт. ст.) ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Так называемая J-образная кривая выявлена не только для совокупности сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, но также для сердечно-сосудистой смерти, смерти от всех причин, ИМ и госпитализации по поводу СН.

В 2017 году E. Vidal-Petiot и соавторы провели еще один анализ на основе данных 5956 пациентов (средний возраст 61 год) со стабильной ИБС, отсутствием АГ или СН и средним уровнем АД < 140/90 мм рт. ст., зарегистрированных в реестре CLARIFY, и показали, что уровень САД в пределах

от 130 до 139 мм рт. ст. не был ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с САД в диапазоне между 120 и 129 мм рт. ст. [15]. Тем не менее риск для пациентов с уровнем ДАД 80–89 мм рт. ст. был статистически значимо выше по сравнению с таковым с ДАД в диапазоне между 70 и 79 мм рт. ст. Тем самым данные E. Vidal-Petiot и соавторов (2017) не подтверждают положение о начале антигипертензивной терапии или более интенсивной антигипертензивной терапии у больных ИБС, которые уже получают антигипертензивные препараты, при уровне САД 130–139 мм рт. ст.

Вторичный анализ данных исследования INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) [12] был направлен на изучение взаимосвязи между низким уровнем АД и повышенной смертностью и/или заболеваемостью у 22 576 пациентов с АГ и ИБС (средний возраст 66 лет). Первичной конечной точкой была смерть от всех причин / нефатальный ИМ / нефатальный инсульт. В качестве вторичных конечных точек рассматривали компоненты первичной конечной точки по отдельности, а также фатальный и нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, среднее АД на фоне лечения до наступления соответствующего события. В этом анализе выявлена J-образная ассоциация между частотой первичной конечной точки и уровнями САД и ДАД. Характер J-кривой различался между САД и ДАД тем, что J-кривая была относительно малой для САД. Более низкие значения ДАД были взаимосвязаны с увеличением риска развития первичной конечной точки почти в 2 и 3 раза при ДАД 60–70 мм рт. ст. (17,4 % исходов) и < 60 мм рт. ст. (31,8 % исходов) соответственно. В нескорректированной модели для первичной конечной точки уровень АД, при котором частота неблагоприятных событий была самой низкой, составил 119/84 мм рт. ст. Оптимальный диапазон коэффициентов риска развития первичной конечной точки для САД был намного меньше, чем для ДАД, и, таким образом, распространялся на относительно низкое САД.

В скорректированных моделях по времени возникновения первичной конечной точки также выявлена J-кривая, но с самым низким уровнем риска при АД 129/74 мм рт. ст., взаимосвязь между снижением ДАД и развитием первичной конечной точки была меньше, чем в нескорректированных моделях. J-образная взаимосвязь с уровнем ДАД была обнаружена и по вторичным конечным точкам: смерть от всех причин, фатальный и нефатальный ИМ. Соотношение между рисками развития ИМ и инсульта оставалось постоянным в широком диапазоне уровней АД, тем не менее разница увеличивалась по мере снижения ДАД, где при более низких зна-

чениях ДАД риск возникновения ИМ преобладал над риском возникновения инсульта. Это также позволяет предположить, что сниженная коронарная перфузия в результате низкого ДАД может быть более важным фактором для развития ИМ, чем для развития инсульта. Также было показано, что наличие гиперхолестеринемии или СД2 было ассоциировано с более высоким риском развития первичного исхода при повышении ДАД. А пациенты, у которых в анамнезе была реваскуляризация миокарда, переносили более низкое ДАД относительно лучше, чем те, у которых подобные процедуры не были проведены. Таким образом, ретроспективный анализ данных исследования INVEST показал, что риск развития первичной конечной точки, смерти от всех причин и ИМ (но не инсульта) повышался при более низких значениях ДАД, поэтому у пациентов с ИБС при назначении антигипертензивных препаратов целесообразно избегать чрезмерного снижения ДАД при лечении АГ.

R. Cooper-DeHoff и соавторы (2010) провели анализ в подгруппе 6400 пациентов (средний возраст 66 лет) с АГ, ИБС и СД2 из 22 576 участников исследования INVEST [16]. Пациенты были классифицированы в группы «интенсивного» контроля АД, если САД на фоне терапии составляло < 130 мм рт. ст., «обычного» контроля, если достигнутый уровень САД составлял ≥ 130 и < 140 мм рт. ст. и неконтролируемой АГ, если САД было ≥ 140 мм рт. ст. Анализировались различные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы, включая смерть от всех причин, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. В результате обнаружено, что частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе «обычного» контроля САД составляла 12,6% по сравнению с 19,8% в группе пациентов с неконтролируемым АД (скорректированный ОР 1,46; 95% ДИ 1,25–1,71; $p < 0,001$). Разница по частоте развития сердечно-сосудистых событий между группами «обычного» и «интенсивного» контроля САД была минимальной — 12,6% против 12,7% соответственно, и не достигла статистической значимости (скорректированный ОР 1,11; 95% ДИ 0,93–1,32; $p = 0,24$). Смертность от всех причин составила 11,0% в группе «интенсивного» контроля САД против 10,2% в группе «обычного» контроля САД, но эти различия также не достигли статистической значимости (скорректированный ОР 1,20; 95% ДИ 0,99–1,45; $p = 0,06$), однако после корректировки по базовым параметрам (возраст, пол, национальность, индекс массы тела, базовое АД, частота сердечных сокращений, наличие сопутствующих заболеваний и медикаментозная терапия), риск смерти от всех причин был статистически значимо выше в группе

«интенсивного» контроля САД по сравнению с группой «обычного» контроля САД: 22,8% и 21,8% соответственно (скорректированный ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,32; $p = 0,04$). Таким образом, данное исследование показало, что более интенсивный контроль САД (< 130 мм рт. ст.) у пациентов с АГ, ИБС и СД2 не был ассоциирован с улучшением сердечно-сосудистых исходов по сравнению с обычным контролем САД (САД ≥ 130 и < 140 мм рт. ст.).

P. Peri-Okonny и соавторы (2018) в субанализе исследования APPEAR (The Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief) у пациентов с ИБС, среди которых диагноз АГ был документирован у 79,7%, изучали возможную взаимосвязь низкого уровня ДАД и стенокардии [17]. Среди 1 259 пациентов (средний возраст 71,1 года) чаще всего стенокардия (37%) имела место у больных со значениями ДАД в самом низком квартиле (40–64 мм рт. ст.). В нескорректированной модели выявлена J-образная взаимосвязь между уровнем ДАД и стенокардией ($p = 0,017$), причем у пациентов с ДАД 60 мм рт. ст. вероятность стенокардии была в 1,37 раза выше (95% ДИ 1,06–1,77) по сравнению с пациентами с ДАД 80 мм рт. ст. Эта взаимосвязь оставалась статистически значимой после последовательной корректировки на демографические показатели ($p = 0,002$), сопутствующие заболевания ($p = 0,002$), частоту сердечных сокращений ($p = 0,002$), уровень САД ($p = 0,046$) и прием антигипертензивных, антиангинальных препаратов ($p = 0,045$). Данное исследование показывает, что для пациентов со стенокардией необходимо рассмотреть возможность менее агрессивного контроля ДАД.

В исследовании TNT trial (Treating to New Targets Trial) S. Bangalore и соавторы (2010) обследовали 10 001 пациента в возрасте 35–75 лет (средний возраст $60,3 \pm 8,8$ года) с клинически выраженной ИБС, определяемой при наличии одного или нескольких из следующих факторов: ИМ в анамнезе, стенокардия (в том числе в анамнезе), выполненные операции по реваскуляризации коронарных артерий [10]. Среди обследованных пациентов АГ имела место у 5 367 (53,7%), ИМ в анамнезе — 4 186 (41,8%), реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе — 8 227 (82,2%) больных. Первичной конечной точкой считали сочетание смерти от ИБС, нефатального ИМ, остановки сердца с успешной реанимацией, фатального или нефатального инсульта, вторичными конечными точками — смерть от всех причин, а также все компоненты первичной комбинированной конечной точки по отдельности. Медиана периода наблюдения составила 4,9 года.

Авторы обнаружили J-образную взаимосвязь между уровнем САД или ДАД и частотой развития

первичной конечной точки: ее частота была больше, если АД находилось выше и ниже контрольного диапазона (для САД ≤ 110 и > 160 мм рт. ст., для ДАД ≤ 60 и > 100 мм рт. ст.), как в нескорректированных, так и в скорректированных (по возрасту, полу, наличию СД, АГ, СН и перенесенного ИМ) моделях. Так, риск развития первичной конечной точки у пациентов с САД ≤ 110 мм рт. ст. был либо сопоставим, либо даже выше (!), чем у пациентов с САД > 160 мм рт. ст., частота первичной конечной точки была самой низкой при САД 146,3 мм рт. ст. Аналогично и для ДАД отмечался более высокий уровень развития первичной конечной точки при низких и высоких значениях ДАД (≤ 60 и > 100 мм рт. ст.), с наименьшей частотой развития при ДАД 81,4 мм рт. ст. Для вторичных исходов (смертность от всех причин, смерть от ИБС, нефатальный ИМ) также была обнаружена аналогичная нелинейная зависимость с повышенным риском в более низких категориях АД. Что касается риска инсульта, то более низкие уровни САД были ассоциированы с более низким риском развития инсульта, но J-образная связь была замечена для ДАД. Также более низкое АД было связано с более высоким риском возникновения стенокардии как для САД, так и для ДАД. Данное исследование показало, что для пациентов с ИБС более низкое АД (110–120/60–70 мм рт. ст.) ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий в будущем, за исключением инсульта, для которого более низкие значения САД (но не ДАД) были ассоциированы с более низким риском его развития.

В исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [18] принял участие 9361 пациент АГ (САД от 130 до 180 мм рт. ст.) и высокий сердечно-сосудистый риск (исследование не включало пациентов с СД2 и инсультом). Среди всей группы пациентов 16,7% имели клинически выраженное сердечно-сосудистое заболевание (ИМ, острый коронарный синдром (ОКС) в анамнезе, реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, аортокоронарное шунтирование (АКШ), каротидная эндартерэктомия, стентирование сонной артерии, атеросклероз периферических артерий с реваскуляризацией, ОКС с изменением ЭКГ или без него, положительный результат стресс-ЭхоКГ или ЭКГ с нагрузкой, стеноз коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей не менее 50%, аневризма брюшной аорты ≥ 5 см после хирургического вмешательства или без него). Путем рандомизации участников исследования разделили на 2 группы — первая группа стандартной терапии для достижения целевых значений САД менее 140 мм рт. ст. и вторая

группа интенсивной терапии для достижения целевых значений САД менее 120 мм рт. ст. Обе группы были сопоставимы по базовым характеристикам пациентов. На момент начала исследования средний возраст пациентов составил 67,9 года, причем только 28,2% пациентов были в возрасте старше 75 лет (средний возраст в этой подгруппе составил 79,8 года), а число пациентов в возрасте ≥ 80 лет составило 12,5%. На фоне проводимой АГТ в течение 3,26 года наблюдения в группе интенсивной терапии среднее САД составляло 121,5 мм рт. ст., а в группе стандартной терапии — 134,6 мм рт. ст. При анализе полученных результатов исследования необходимо учесть тот факт, что измерение АД было выполнено с использованием автоматизированного тонометра в кабинете врача без присутствия медицинского персонала, так называемое автоматизированное офисное АД (automated office blood pressure, АОВР) [30, 31]. Предполагается, что такой способ измерения АД нивелирует эффект «белого халата» [32, 33], поэтому значения результатов могут быть приближены к дневным показателям суточного мониторингирования АД или показателям самоконтроля АД [34]. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что обычные показания офисного САД на 5–15 мм рт. ст. выше уровня САД, полученных при измерении АД в кабинете врача без присутствия медицинского персонала [31, 35]. Тем не менее результаты SPRINT могут быть применимы для пациентов, у которых измерения АД производились согласно протоколу АОВР.

При анализе подгруппы пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском было выявлено, что ОР развития первичной конечной точки (развитие ИМ, ОКС, инсульта, СН или смерти от кардиоваскулярных событий) статистически значимо не различались: у пациентов в группе интенсивной антигипертензивной терапии — 10% (94/940), в группе стандартной терапии — 11,8% (111/937), ОР 0,83 (95% ДИ 0,62–1,09).

В исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [36] по изучению роли БРА в снижении смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых причин у пациентов высокого риска (с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД2 без СН) приняли участие 25 620 пациентов, средний возраст которых составил 66 лет. Сердечно-сосудистые заболевания включали в себя ИБС (74%), ИМ в анамнезе (49%), АКШ в анамнезе (22%), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе (29%), АГ (69%), перенесенный инсульт (21%), СД2 (у 38%). Первичной конечной точкой стала совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин,

ИМ, инсульта или госпитализации по поводу СН. В субанализе этого исследования P. Sleight и соавторы (2009) проанализировали взаимосвязь между исходным уровнем АД, его изменением на фоне антигипертензивной терапии с последующими сердечно-сосудистыми исходами [13]. По результатам анализа риск ИМ не повышался по мере увеличения исходного САД и не зависел от изменения САД в процессе лечения. В то же время риск инсульта прогрессивно возрастал по мере увеличения исходного САД ($p < 0,0001$) и снижался по мере уменьшения САД в ходе лечения. У пациентов с исходным САД менее 130 мм рт. ст. после поправки на ряд факторов сердечно-сосудистая смертность увеличивалась параллельно со снижением САД на фоне антигипертензивной терапии ($p < 0,0001$). J-кривая (надир для САД 130 мм рт. ст.) наблюдалась между уровнями САД на фоне лечения АГ и всеми исходами (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, госпитализация по поводу СН), кроме инсульта.

В исследовании TRANSCEND (The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) [37] по изучению влияния БРА на основные сердечно-сосудистые события у пациентов с непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и имеющими сердечно-сосудистые заболевания или СД2 с повреждением органов-мишеней приняли участие 5 926 пациентов (средний возраст $66,9 \pm 7,3$ года). Сердечно-сосудистые заболевания включали в себя ИБС (75 %), ИМ (46 %), АКШ (19 %), ЧКВ (26 %), АГ (76 %), перенесенный инсульт (22 %), СД2 (36 %). Первичной конечной точкой была совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта или госпитализации по поводу СН. Субанализ 2 исследований, ONTARGET [36] и TRANSCEND [37], провели M. Bohm и соавторы (2017), где оценили связь между средним достигнутым уровнем АД, исходным уровнем АД и уровнем АД в процессе лечения с совокупным риском сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и госпитализации по поводу СН, а также отдельно для каждого из этих неблагоприятных событий, а также смерти от всех причин у 30 937 пациентов высокого риска в возрасте 55 лет (средний возраст 66,5 года) с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у 70 % из которых была диагностирована АГ, а у 75 % — ИБС [19].

В результате выявлено, что исходное САД ≥ 140 мм рт. ст. ассоциировано с большей частотой всех исходов по сравнению с САД в диапазоне 120–139 мм рт. ст. и, напротив, исходное ДАД < 70 мм рт. ст. — с самым высоким риском для большинства неблагоприятных событий по сравнению со всеми категориями ДАД ≥ 70 мм рт. ст. У пациентов

с САД < 120 мм рт. ст. на фоне терапии риски развития комбинированной конечной точки (ОР 1,14, 95 % ДИ 1,03–1,26), сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,29, 95 % ДИ 1,12–1,49) и смерти от всех причин (ОР 1,28, 95 % ДИ 1,15–1,42) были увеличены по сравнению с теми, у кого САД находилось в диапазоне 120–140 мм рт. ст. на фоне терапии (ОР 1 для всех исходов). Не наблюдалось статистически значимых ассоциаций между САД и развитием ИМ, инсульта или необходимостью госпитализации по поводу СН. Среднее значение достигнутого САД более точно прогнозировало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем исходное САД или САД на фоне терапии, и было ассоциировано с наименьшим риском приблизительно при уровне САД 130 мм рт. ст., а при САД 110–120 мм рт. ст. риск развития первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин увеличивался, подобная закономерность не была обнаружена в отношении риска инсульта. Среднее значение ДАД < 70 мм рт. ст. на фоне терапии было ассоциировано с более высоким риском развития комбинированной первичной конечной точки (ОР 1,31, 95 % ДИ 1,20–1,42), ИМ (ОР 1,55, 95 % ДИ 1,33–1,80), госпитализации по поводу СН (ОР 1,59, 95 % ДИ 1,36–1,86) и смерти от всех причин (ОР 1,16, 95 % ДИ 1,06–1,28) по сравнению с ДАД 70–80 мм рт. ст. При этом исходный уровень ДАД и уровень ДАД в процессе лечения 75 мм рт. ст. были ассоциированы с самым низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, в данном анализе было показано, что у пациентов высокого риска более низкие значения АД ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий.

Оба субанализа показали отрицательное влияние более низких значений исходного АД на риск развития первичной конечной точки, однако следует отметить, что второй, более объемный субанализ M. Bohm и соавторов (2017) выявил, что более точное прогностическое значение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет среднее значение достигнутого САД по сравнению с исходным САД [19]. В исследованиях ONTARGET и TRANSCEND специального субанализа, изучающего целевые уровни АД в подгруппе у пациентов с ИБС и АГ, не проводилось, однако весомый процент пациентов с ИБС (75 %) и АГ (70 %), включенных в исследование, диктует необходимость учитывать их результаты как с научных, так и с практических позиций.

Существует специальный субанализ исследования ONTARGET [20], где авторы изучали полученные результаты в подгруппе пациентов с СД2,

наличие которого, как известно, значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск [7]. Так, J. Redon и соавторы (2012) провели анализ подгрупп пациентов с наличием и отсутствием СД2, принимавших участие в исследовании ONTARGET, в результате которого было показано, что в обеих исследуемых группах увеличение САД сопровождалось снижением риска развития первичного исхода (комбинированная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть / нефатальный ИМ / инсульт / госпитализация по поводу СН) только в том случае, если исходный уровень САД находился в диапазоне от 143 до 155 мм рт. ст., а снижение САД < 130 мм рт. ст. не влияло на риск возникновения фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых исходов, за исключением риска развития инсульта [20].

В настоящем обзоре нам хотелось бы упомянуть 2 важных метаанализа, которые имеют отношение к рассматриваемому вопросу [21, 22]. Так, S. Bangalore и соавторы (2013) провели метаанализ 15 РКИ, в которых в общей сложности приняли участие 66 504 пациента с ИБС (не менее 100 пациентов в каждом исследовании, рандомизированные в группы приема антигипертензивных препаратов или плацебо) и с достигнутым САД ≤ 135 мм рт. ст. в группе «интенсивного снижения АД» и ≤ 140 мм рт. ст.

в группе «стандартного снижения АД» с последующим наблюдением не менее 1 года и оценкой сердечно-сосудистых исходов (смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт, стенокардия, СН и реваскуляризация коронарных артерий) [21]. Среди пациентов, принимавших участие в исследованиях, включенных в данный метаанализ, АГ диагностирована у 27–100 %.

Авторы выявили, что интенсивное снижение САД (≤ 135 мм рт. ст.) было ассоциировано с 15-процентным уменьшением риска развития СН и 10-процентным уменьшением риска развития инсульта. Причем эти данные в основном обусловлены полученными результатами в подгруппе АД ≤ 130 мм рт. ст. Аналогичная тенденция отмечена для смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти. «Интенсивное» снижение САД (≤ 135 мм рт. ст.) ассоциировалось с увеличением частоты гипотонии на 105 % по сравнению с группой «стандартного» снижения САД (≤ 140 мм рт. ст.). Кроме того, более интенсивное снижение АД (≤ 130 мм рт. ст.) также было ассоциировано со снижением риска развития ИМ и стенокардии. Таким образом, данный метаанализ показал, что, по сравнению с целевым уровнем САД ≤ 140 мм рт. ст., более интенсивное снижение САД до ≤ 135 мм рт. ст. ассоциировано

Таблица

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧЕННЫХ В МЕТААНАЛИЗ L. C. SAIZ И СОАВТОРОВ [22]

Параметр	AASK 2002	ACCORD BP 2010	HOT 1998	Past BP 2016	SPRINT 2015	SPS3 2013
Количество пациентов (абс.)	155	1531	3232	295	1562	3020
Средний возраст, годы	57 ± 9	62 ± 8	62 (–)	71 (± 9)	70 (± 9)	63 (–)
Среднее САД, мм рт. ст.	149 ± 28	138 ± 16	174 (± 15)	143 (± 14)	138 (± 16)	143 (± 19)
Среднее ДАД, мм рт. ст.	93 ± 16	74 ± 11	106 (± 3)	80 (± 10)	74 (± 12)	79 (± 11)
Количество пациентов с ИБС, %	25	86	95	22	нет данных	10
Количество пациентов с СД2, %	0	100	12	10	0	37
Количество пациентов с инсультом в анамнезе, %	69	20	7	85	0	99
Количество пациентов с атеросклерозом периферических артерий, %	23	нет данных	нет данных	7	нет данных	нет данных

Примечание: AASK — The African American Study of Kidney Disease and Hypertension; ACCORD BP — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure; HOT — Hypertension Optimal Treatment; Past BP — the Prevention After Stroke — Blood Pressure; SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial; SPS3 — The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД2 — сахарный диабет 2-го типа.

со значимым снижением риска развития инсульта и СН, хотя и за счет увеличения частоты гипотонии. Результаты наблюдались как в традиционном мета-анализе, так и с использованием модели случайных эффектов Байеса. Хотелось бы особо подчеркнуть, что в этот метаанализ не входили результаты исследования SPRINT [18].

В июле 2018 года был опубликован Кокрейновский обзор L. Saiz и соавторов (2017) [22]. В данном систематическом обзоре авторы изучали возможную взаимосвязь более низких достигнутых уровней АД ($\leq 135/85$ мм рт. ст.) со снижением смертности и заболеваемости по сравнению со «стандартными» значениями АД ($\leq 140\text{--}160/90$ мм рт. ст.) при лечении пациентов с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (ИМ, стенокардия, инсульт, окклюзионные заболевания периферических артерий). В анализ было включено 6 РКИ (AASK, ACCORD BP, HOT, Past BP, SPRINT, SPS3) (табл.), в которых суммарно приняли участие 9484 пациента, средний период наблюдения составил 3,7 года (от 1,0 до 4,7 года), сопутствующая ИБС имела место у 10–95 %. В результате в группе «более низких» достигнутых уровней АД по сравнению с группой со «стандартными» достигнутыми уровнями АД не обнаружено статистически значимых различий в общей смертности (ОР 1,06, 95 % ДИ 0,91–1,23) или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,03, 95 % ДИ 0,82–1,29; доказательство низкого качества), в возникновении серьезных неблагоприятных событий (ОР 1,01, 95 % ДИ 0,94–1,08; доказательство низкого качества) или сердечно-сосудистых неблагоприятных событий (включая ИМ, инсульт, внезапную смерть, госпитализацию или смерть от застойной СН) (ОР 0,89, 95 % ДИ 0,80–1,00; доказательство низкого качества). Следовательно, данный Кокрейновский обзор не продемонстрировал пользы от более интенсивного снижения АД у пациентов с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Современные достижения в области медицины привели к тому, что ЧКВ и АКШ стали рутинной и безопасной процедурой для лечения пациентов со стабильной ИБС. Тем не менее частота АГ у пациентов после реваскуляризации остается высокой. Так, по данным метаанализа Y. Guo и соавторов (2018), который объединил результаты 49 исследований с участием 1 032 828 пациентов с ИБС после ЧКВ, АГ диагностирована у 48–82 % [23]. В другом метаанализе 6 РКИ и 22 наблюдательных исследований, который включал в себя данные в общей сложности 22 487 пациентов с ИБС (средний возраст 65,3 года [61–82 лет]) после перенесенного ЧКВ ($n = 10406$) или АКШ ($n = 12081$), в целом

у двух третей пациентов диагностирована АГ [24]. У 1 018 пациентов (средний возраст $58,9 \pm 9,7$ года), включенных в российский проспективный регистр ЧКВ [25], АГ встречалась в 83,8 % случаев. По данным другого российского регистра РИКОШЕТ (РегИстр больных, перенесших операцию КОронарного Шунтирования при ишЕмической болезни сердца с Табильного течения) [26], куда вошли 299 пациентов (средний возраст $59,7 \pm 6,5$ года), частота АГ у пациентов, перенесших АКШ, составила 83,3 %.

Исходя из представленных данных, вопрос о целевых уровнях АД у больных с сочетанием АГ и ИБС, перенесших процедуры реваскуляризации, становится особенно актуальным. В связи с этим в литературе стали все чаще встречаться исследования, в которых оценивали целевые уровни АД у пациентов с ИБС, в том числе и в сочетании с АГ, которым ранее проводили реваскуляризацию коронарных артерий. В частности, в ряде исследований выполнен специальный анализ подгрупп пациентов с реваскуляризацией коронарных артерий в анамнезе, как, например, в вышеописанной работе E. Vidal-Petiot и соавторов (2016) [14]. В этом исследовании не выявлено статистически значимых различий в отношении взаимосвязи между уровнями САД и ДАД с развитием первичной конечной точки в подгруппах пациентов с предшествующей реваскуляризацией коронарных артерий в анамнезе. Для данной категории пациентов низкие значения достигнутого САД (< 120 мм рт. ст.) и ДАД (< 70 мм рт. ст.) также были ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка — совокупность сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, вторичная конечная точка — каждый компонент первичной конечной точки по отдельности, смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН).

Еще одна работа, описанная ранее в настоящем обзоре, включала в себя анализ пациентов с реваскуляризацией в анамнезе — TNT trial [10], в котором S. Bangalore и соавторы (2010) показали, что у пациентов с АКШ в анамнезе при более низком САД (≤ 110 мм рт. ст.) был более высокий риск развития первичной конечной точки (сочетание смерти от ИБС, нефатального ИМ, остановки сердца с успешной реанимацией, фатального или нефатального инсульта) по сравнению с теми, у кого АКШ в анамнезе не было ($p = 0,004$) [10]. Кроме того, пациенты с предшествующим АКШ лучше переносили более высокое САД (> 160 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами без АКШ в анамнезе.

Другие исследования по целевым значениям АД у пациентов с ИБС и АГ проводились непо-

средственно на когорте пациентов с процедурами реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе. Так, в наблюдательном исследовании W. Lu (2016) у 436 пациентов (средний возраст $67,23 \pm 10,15$ года) с ИБС (у 85 % в анамнезе имела место АГ), которым были выполнены процедуры реваскуляризации коронарных артерий, выявлена J-образная взаимосвязь между риском развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и повторная реваскуляризация коронарных артерий) и уровнями САД и ДАД, с приемлемым снижением АД до 120–130/75–80 мм рт. ст., в то время как эффект J-кривой между риском возникновения инсульта и уровнем АД выявлен не был [27].

Н. Park и соавторы (2017) описали феномен J-образной кривой при анализе данных 10337 пациентов (средний возраст $63,2 \pm 12,9$ года), включенных в общенациональный регистр KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) острого ИМ в Корее, перенесших ЧКВ [28]. Около половины всех пациентов имели в анамнезе АГ (49,5 %). Пациенты были разделены на 5 групп в соответствии со средним САД ($93,6 \pm 5,0$ мм рт. ст. — группа 1, $103,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. — группа 2, $111,2 \pm 2,4$ мм рт. ст. — группа 3, $119,8 \pm 3,0$ мм рт. ст. — группа 4 и $135,2 \pm 9,1$ мм рт. ст. — группа 5) и средним ДАД ($54,6 \pm 3,9$ мм рт. ст. — группа 1, $61,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. — группа 2, $67,1 \pm 1,7$ мм рт. ст. — группа 3, $73,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. — группа 4 и $83,2 \pm 5,6$ мм рт. ст. — группа 5), период наблюдения составил 2 года. Комбинированная конечная точка определялась как совокупность сердечно-сосудистой смертности, необходимости в повторной реваскуляризации, ишемического цереброваскулярного события и необходимости госпитализации из-за СН. В результате анализа была выявлена J-образная связь между уровнем САД и развитием комбинированной конечной точки, с меньшей встречаемостью в группе 3 для САД и группе 4 для ДАД. Аналогичные результаты получены при анализе подгрупп пациентов с наличием и отсутствием АГ: подобная J-образная связь в обеих подгруппах — в группе 3 для САД и группе 4 для ДАД; однако у пациентов с АГ частота событий была значительно выше. Таким образом, данное исследование показало наличие J-образной связи между риском возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровнями САД и ДАД, с самыми низкими значениями САД в группе со средними значениями 112,2 мм рт. ст. и ДАД — 73,3 мм рт. ст.

С. Huang и соавторы (2017) изучали оптимальное достигнутое АД в китайской популяции пациентов, проживающих в Тайване (2045 пациента, средний возраст $63,5 \pm 11,9$ года) со стабильной ИБС, пере-

несших ЧКВ, у 64,2 % пациентов диагностирована АГ [29]. В результате многофакторный анализ показал повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с САД < 120 мм рт. ст. (ОР 1,640; 95 % ДИ 1,094–2,457, $p = 0,017$) и с САД ≥ 160 мм рт. ст. (ОР 2,377; 95 % ДИ 1,3307–4,322, $p = 0,005$) по сравнению с пациентами с САД 120–139 мм рт. ст. через 12 и 24 месяца наблюдения (ОР 1,648 95 % ДИ 1,177–2,308, $p = 0,004$ для САД < 120 мм рт. ст., и ОР 2,518 95 % ДИ 1,528–4,149, $p < 0,001$ для САД ≥ 160 мм рт. ст. через 24 месяца наблюдения). График выживаемости Каплана–Мейера показал, что у пациентов с САД ≥ 160 мм рт. ст. был самый высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, за которыми следовали пациенты с САД < 120 мм рт. ст., затем с уровнем САД 140–159 мм рт. ст., а пациенты с САД 120–139 мм рт. ст. имели наименьший риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$).

Через 12 месяцев клинические исходы в 4 подгруппах, выделенных на основании уровня ДАД, были одинаковыми. Через 24 месяца наблюдения при многофакторном анализе показано, что пациенты с ДАД < 70 мм рт. ст. имели повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с ДАД 70–79 мм рт. ст. (ОР 1,590; 95 % ДИ 1,125–2,247, $p = 0,009$). В подгруппах как самого низкого, так и самого высокого ДАД отмечался более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (15,8 %, 9,7 %, 11,5 %, 14,6 % при ДАД < 70 мм рт. ст., 70–79 мм рт. ст., 80–89 мм рт. ст. и ≥ 90 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,016$). График выживаемости Каплана–Мейера показал, что у пациентов с ДАД < 70 мм рт. ст. был самый высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, за ними следуют пациенты с ДАД ≥ 90 мм рт. ст., а затем пациенты с ДАД 80–89 мм рт. ст.; пациенты с ДАД 70–79 мм рт. ст. имели самый низкий риск развития сердечно-сосудистых событий ($p = 0,017$).

Кроме того, выявлена J-образная кривая для риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, с повышенным риском при низких (САД < 120 мм рт. ст.) и высоких (САД ≥ 160 мм рт. ст.) значениях САД через 12 и 24 месяца наблюдения и при низких (ДАД < 70 мм рт. ст.) и высоких (≥ 90 мм рт. ст.) значениях ДАД через 24 месяца наблюдения. Таким образом, данное исследование показало, что для китайской популяции пациентов с ИБС и ЧКВ, проживающих в Тайване, достижение целевого уровня САД < 120 мм рт. ст. и ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД < 70 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, имеющиеся литературные данные подтверждают указанные в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2018) целевые уровни АД у пациентов пожилого возраста с АГ и ИБС: достижение САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст. для пациентов старше 65 лет, ДАД — 70–79 мм рт. ст. Однако противоречивые результаты получены в Кокрейновском обзоре, который не продемонстрировал пользу от более интенсивного снижения АД ($\leq 135/85$ мм рт. ст.) в сравнении с менее интенсивным ($\text{АД} \leq 140\text{--}160/90$ мм рт. ст.) у пациентов с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Большинство исследований, которые легли в основу анализа, включали в себя пожилых пациентов (средний возраст от 60 до 66 лет), тогда как лишь в небольшом количестве исследований принимали участие «крепкие» пациенты старше 75 и старше 80 лет (субанализы исследований CLARIFY и SPRINT), в которых в данной возрастной группе не выявлено четких преимуществ в необходимости снижения АД до 130–139 мм рт. ст. В связи с этим для лучшего понимания целевых значений АД у пациентов старческого возраста с АГ и ИБС необходимо проведение специально спланированных РКИ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–1911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
3. DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, Leff B, Anderson GF. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Med Care*. 2014;52(8):688–694. doi:10.1097/MLR.0000000000000166
4. Milane A, Abdallah J, Kanbar R, Khazen G, Ghassibe-Sabbagh M, Salloum AK et al. Association of hypertension with coronary artery disease onset in the Lebanese population. *Springerplus*. 2014;3:533. doi:10.1186/2193-1801-3-533
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
6. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435–443. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
8. Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Ford I, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC et al. Relationships between components of blood pressure and cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and hypertension. *Hypertension*. 2018;71(1):168–176. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10204
9. Cruickshank JM. The role of coronary perfusion pressure. *Eur Heart J*. 1992;13(SupplD):39–43. doi:10.1093/eurheartj/13.suppl_d.39
10. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB et al. J-curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2897–2908. doi:10.1093/eurheartj/ehq328
11. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010;122(21):2142–2151. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.905687
12. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144(12):884–893.
13. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1360–1369. doi:10.1097/HJH.0b013e32832d7370
14. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016;388(10056):2142–2152. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5
15. Vidal-Petiot E, Sorbets E, Bhatt DL, Ducrocq G, Elbez Y, Ferrari R et al. Potential impact of the 2017 ACC/AHA guideline on high blood pressure in normotensive patients with stable coronary artery disease: insights from the CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2018;39(43):3855–3863. doi:10.1093/eurheartj/ehy488
16. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304(1):61–68. doi:10.1001/jama.2010.884
17. Peri-Okonny PA, Patel KK, Jones PG, Breeding T, Gosch KL, Spertus JA et al. Low diastolic blood pressure is associated with angina in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1227–1232. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.075
18. Wright JT Jr, Cushman W, Oparil S, Cheung AK, Rocca M, Reboussin DM et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939
19. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 2017;389(10085):2226–2237. doi:10.1016/S0140-6736(17)30754-7
20. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):74–83. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.040

21. Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2013;99(9):601–613. doi:10.1136/heartjnl-2012-301968
22. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10: CD010315. doi:10.1002/14651858
23. Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30): e11644. doi:10.1097/MD.00000000000011644
24. Zhang XL, Zhu QQ, Yang JJ, Chen YH, Li Y, Zhu SH et al. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017;15(1):84. doi:10.1186/s12916-017-0853-1
25. Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Пушкарев Г. С., Мухоморова Н. А., Гульяева Е. П., Зырянов И. П. и др. Проспективный регистр чрескожных коронарных вмешательств: опыт Тюменского кардиологического центра. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015;19(3):80–86. doi: http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-3-80-86 [Kuznecov VA, Bessonov IS, Pushkarev GS, Musihina NA, Gulyaeva EP, Ziryaynov IP et al. The prospective registry of percutaneous coronary interventions: the experience of the Tyumen Cardiology Center. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokirurgiya = Pathology of Blood Circulation and Heart Surgery*. 2015;19(3):80–86. In Russian].
26. Панов А. В., Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З., Вербило С. Л., Корженевская К. В., Кулешова Э. В. и др. Регистр больных, перенесших операцию Коронарного Шунтирования при ишемической болезни сердца с Табильного течения (РИКОШЕТ). Артериальная гипертензия. 2014;20(6):568–577. [Panov AV, Abesadze IT, Alugishvili MZ, Verbilo SL, Korjenevskaya KV, Kuleshova EV et al. Register of patients with stable coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting surgery (Ricochet program) (RIKOSHET). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(6):568–577. In Russian].
27. Lu W. Could intensive anti-hypertensive therapy produce the “J-curve effect” in patients with coronary artery disease and hypertension after revascularization? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(7):1350–1355.
28. Park H, Hong YJ, Cho JY, Sim DS, Yoon HJ, Kim KH et al. Blood pressure targets and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ J*. 2017;47(4):446–454. doi:10.4070/kcj.2017.0008
29. Huang CC, Leu HB, Yin WH, Tseng WK, Wu YW, Lin TH et al. Optimal achieved blood pressure for patients with stable coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):10137. doi:10.1038/s41598-017-10628-z
30. Schiffrin EL, Calhoun DA, Flack JM. SPRINT proves that lower is better for nondiabetic high-risk patients, but at a price. *Am J Hypertens*. 2016;29(1):2–4. doi:10.1093/ajh/hpv190
31. Горбунов В. М. Проблемы оценки результатов изменения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):122–130. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130 [Gorbunov VM. Problems of assessing blood pressure measurement results in modern clinical studies (using the example of the SPRINT study). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):122–130. In Russian].
32. Myers MG. A short history of automated office blood pressure — 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):721–724. doi:10.1111/jch.12820
33. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1985;7(4):597–601.
34. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195–200. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879
35. Filipovsky J, Seidlerova J, Kratochvil Z, Karnosova P, Hronova M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25(4):228–234. doi:10.3109/08037051.2015.1134086
36. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Teo K, Copland I, Ramos B et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547–1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317
37. Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Teo K, Copland I, Ramos B et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174–1183. doi:10.1016/S0140-6736(08)61242-8

Информация об авторах

Черняева Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3091-7904;

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр»; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225.

Author information

Marina S. Cherniaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Preventive Medicine, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, e-mail: Pilya.ru@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3091-7904;

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University — Russian Clinical and Research Center of Gerontology; Professor, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0795-8225.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.3

NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте

**М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Е. Б. Панина,
Т. В. Вавилова, М. Л. Поспелова, Н. Е. Иванова**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
16.07.19 и принята к печати 21.11.19.*

Резюме

Учитывая высокий процент инвалидизации и смертности в результате перенесенного инсульта, в настоящее время является перспективным поиск новых возможностей для улучшения ранней диагностики и оптимизации терапевтических подходов. В статье представлен обзор литературы, посвященной изучению NR2-антител к глутаматным N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторам в качестве биомаркера в остром периоде инсульта. Проведенный обзор показал, что данный биомаркер пригоден для определения наличия ишемического процесса в мозге и степени разрушения мозговой ткани, как в первые часы инсульта, так и в динамике. Кроме того, анализ NR2-антител может быть информативен для контроля за течением заболевания в случае увеличения размеров очага, что может способствовать своевременной коррекции лечения и позволит улучшить эффективность проводимой терапии. Важным параметром можно считать прогностический потенциал NR2-антител, что может быть использовано для оптимизации персонализированного терапевтического подхода. Однако малочисленность исследований NR2-антител в остром периоде инсульта на сегодняшний день требует дальнейшего изучения данного биомаркера.

Ключевые слова: инсульт, биомаркеры инсульта, NR2-антитела, N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы, прогноз

Для цитирования: Топузова М. П., Алексеева Т. М., Панина Е. Б., Вавилова Т. В., Поспелова М. Л., Иванова Н. Е. NR2-антитела как диагностический и прогностический биомаркер при инсульте. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):27–36. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36

NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker

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

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

*Received 16 July 2019;
accepted 21 November 2019.*

Abstract

Given the high percentage of disability and mortality resulting from a stroke, search of new ways to improve early diagnosis and optimize therapeutic approaches is highly relevant. The article reviews the studies of NR2 antibodies to glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors as a biomarker in acute stroke. The review shows that this biomarker is suitable for determining the presence of ischemic process in the brain and the degree of destruction of brain tissue, both in the first hours of stroke and at follow-up. In addition, the analysis of NR2 antibodies can be informative to predict the worsening, the increase in the locus size, which can contribute to the timely correction of treatment and will improve the effectiveness of the therapy. The prognostic potential of NR2 antibodies can be used for personalized therapeutic approach. However, currently the lack of studies of NR2 antibodies in acute stroke requires further study of this biomarker.

Key words: stroke, biomarkers of stroke, NR2-antibodies, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, prognosis

For citation: Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV, Pospelova ML, Ivanova NE. NR2 antibodies as diagnostic and prognostic stroke biomarker. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):27–36. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-27-36

Введение

Инсульт по-прежнему остается ведущей причиной тяжелой инвалидизации во всем мире [1], что, несомненно, требует поиска новых диагностических возможностей, способных улучшить раннее распознавание инсульта, дифференцирование с транзиторной ишемической атакой (ТИА), а также ишемического (ИИ) и геморрагического инсульта (ГИ) между собой в первые часы от начала симптомов. Существующие методы диагностики не всегда информативны и повсеместно доступны, поэтому срочно необходимы новые диагностические инструменты, в том числе и для улучшения возможности отбора пациентов для дифференцированной терапии в острейшем периоде [2]. Наиболее перспективным для этой цели видится использование биомаркеров — веществ, которые можно измерить в организме или его продуктах, а изменение их концентрации способ-

но отражать связь с заболеванием, при котором они исследуются [3]. Эти вещества, высвобождающиеся в периферическую кровь и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) во время церебрального повреждения, могут являться индикаторами динамического процесса, происходящего в мозге, и могут не только помочь в идентификации и дифференцировании инсульта, но и быть полезными для установления стадии и объема ишемического поражения (например, в качестве маркеров окончательно инфарктной ткани и потенциально жизнеспособной ткани, соответствующей полутени), а также для прогнозирования исходов ишемического инсульта, в том числе на фоне тромболитической терапии (например, увеличение объема поражения, мониторинг терапевтического ответа и возможных побочных эффектов, связанных с лечением) [4]. Также надо учитывать, что оптимальные биомаркеры инсульта

должны обнаруживаться с помощью быстрых, недорогих и надежных методов [5].

В последние годы ведется большое количество исследований по поиску биомаркеров, которые могли бы быть использованы в остром периоде инсульта. Однако данная проблема все еще остается на стадии исследований, и до сих пор не найдено вещества, которое можно было бы использовать в качестве быстро определяемого, доступного и информативного биомаркера в клинической практике.

Известно, что церебральная ишемия приводит к каскаду молекулярных событий, которые запускаются вследствие снижения мозгового кровотока и последующей энергетической недостаточности. Эта энергетическая недостаточность приводит к метаболическим нарушениям с изменениями уровня кислорода, метаболизма глюкозы и истощением энергетических запасов, что в свою очередь вызывает высвобождение глутамата [6].

Высвобождение глутамата происходит, когда кровоснабжение нейронов уменьшается ниже порогового уровня (ниже 20 мл / 100 г / мин) [7]. Следует отметить, что некроз нейронов возникает при кровотоке 17 мл / 100 г / мин, поддерживаемом в течение 180 минут и более [8].

Снижение содержания аденозинтрифосфата в результате аноксии вызывает сбой энергетических процессов в клетке, что приводит к накоплению ионов Na^+ внутри нейронов и облегчению деполяризации клеточных мембран. Стимулированное деполяризацией поступление Ca^{2+} приводит к облегчению выделения глутамата, содержащегося во внутриклеточных везикулах, что ведет к повреждению нейронов [9]. Увеличение количества внеклеточной глутамины, высвобождаемой из поврежденных нейронов, в свою очередь увеличивает гидролиз глутамината с образованием внеклеточного глутамата [10].

Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы (ЦНС) [11, 12], крайне необходимым для многочисленных ключевых нейрональных функций. Глутамат накапливается в везикулах в пресинаптических терминалах в пределах синапсов и затем высвобождается из этих везикул, связывается с глутаматными рецепторами, экспрессируемыми на постсинаптических мембранах, и активирует их, что в конечном итоге приводит к эффектам, которые необходимы для функционирования здорового мозга. Тем не менее избыток глутамата вызывает массовую гибель нейронов и повреждение головного мозга из-за эксайтотоксичности [13].

Гибель нейронов в клеточной культуре происходит при концентрации выше 10 мкмоль [14]. Длительная и чрезмерная стимуляция глутаматергиче-

ских рецепторов происходит, когда внеклеточный глутамат приближается к 100 мкмоль [15].

Это состояние обозначается как эксайтотоксичность — длительная и чрезмерная (токсическая) стимуляция глутаматных рецепторов [16]. Когда запасы клеточной энергии падают, повышенное высвобождение и нарушение поглощения глутамата опосредуют токсическое накопление внеклеточного глутамата, что приводит к чрезмерной стимуляции рецепторов глутамата и, как следствие, — к гибели нейронов [17].

Глутамат-опосредованная эксайтотоксичность является основным патологическим процессом, возникающим при ишемических процессах, повреждающих мозг, как острых, так и хронических [13, 18, 19].

N-метил-D-аспарат (NMDA) рецепторы

NMDA-рецепторы экспрессируются преимущественно в нейронах ЦНС, хотя их экспрессия также присутствует в эпителиальных клетках головного мозга [20], олигодендроцитах [21] и в энтеральной нервной системе [22, 23].

N-метил-D-аспарат (NMDA) рецепторы являются основными рецепторами в ЦНС, которые контролируют синаптическую пластичность [24], играют важную роль в развитии, обучении и памяти [25]. Существует несколько типов и подтипов глутаматных рецепторов (GluR), которые принадлежат к двум основным семействам: ионотропные рецепторы глутамата (iGluR), которые являются рецепторами ионных каналов, и метаботропные рецепторы глутамата (mGluR), которые связаны с G-белком. Оба вида этих рецепторов активируются глутаматом [26].

NMDA-iGluR представляют собой гетероолигомеры, состоящие из двух обязательных субъединиц NR1 и NR2, ответственных за инициирование многих форм синаптической пластичности в различных областях мозга [24]. Две глицин-связывающие NR1 субъединицы и две глутамат-связывающие NR2 субъединицы собираются вместе, образуя гетеротетрамер [27, 28], который состоит из двух обязательных субъединиц NR1 и двух из четырех возможных субъединиц NR2: NR2A, NR2B, NR2C и NR2D. Субъединицы NR2 во взрослом головном мозге обычно представляют собой NR2A и NR2B, и отношение NR2B к NR2A уменьшается с возрастом у различных видов животных и людей. Состав NR2 определяет свойства каналов NMDA-рецепторов и степень синаптической пластичности. Относительное преобладание NR2B в ювенильном мозге придает ему большую пластичность в сравнении с мозгом взрослого.

Помимо субъединиц NR1 и NR2, существует также третья субъединица NR3, которая является регуляторной субъединицей, снижающей активность каналов NMDA-рецептора [29].

Изменения в экспрессии субъединиц NMDA-рецептора были продемонстрированы при различных неврологических расстройствах. В эксперименте церебральной ишемии было выявлено, что экспрессия субъединицы NR2 повышается [30], тогда как экспрессия субъединицы NR1 подавляется [31].

Эмболическая или тромботическая окклюзия сосудов мозга стимулирует каскад нейротоксичности, приводящей к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), потеря целостности которого приводит к повреждению нейронов и глии. Кроме того, активированные тромбином сериновые протеазы вызывают расщепление синаптических NMDA-рецепторов [32], как субъединиц NR2A, так и NR2B [33, 34].

В результате повышенные концентрации пептидов, образующихся при расщеплении NMDA-рецепторов, могут попасть в кровоток. Аномально высокие концентрации этих пептидных фрагментов, которые действуют как чужеродные антигены после выхода из мозга, инициируют иммунный ответ и выработку аутоантител [35].

В последние годы стало ясно, что массивное повреждение головного мозга может вызывать не только избыток глутамата, но и некоторых типов антител против рецепторов глутамата (NR-антитела), которые присутствуют в сыворотке крови (СК) и в ЦСЖ пациентов при различных неврологических заболеваниях. Семейство NR-аутоантител представляется наиболее распространенным, мощным и опасным в отношении мозговой ткани, в связи с чем представляет значительный интерес для изучения в на-

стоящее время. Высокий уровень в ЦНС различных типов NR-антител вследствие их интратекальной продукции обуславливает их свойства нарушать передачу сигналов нейронами и вызывать повреждение головного мозга [26].

NR-антитела и в частности, их подтипы NR1 и NR2 присутствуют у пациентов с различными неврологическими заболеваниями, как в СК, так и в ЦСЖ (табл. 1) [26]. Было установлено, что концентрация NR2-антител в СК здоровых добровольцев составляет в среднем 0,33 нг/мл (0,02–1,15 нг/мл) [36].

Кроме того, ранее было выявлено, что дооперационные концентрации NR2-антител в сыворотке могут прогнозировать тяжелые нежелательные явления со стороны нервной системы после кардиохирургических операций с использованием аппарата искусственного кровообращения. У пациентов с повышенным уровнем NR2-антител $\geq 2,0$ нг/мл до операции вероятность возникновения неврологических осложнений после операции была почти в 18 раз выше, чем у пациентов с отрицательным тестом [37].

Также в литературе имеются данные о том, что уровень NR2-антител может прогнозировать выживаемость после сердечно-легочной реанимации. Так, повышенный уровень NR2-антител в СК через 1 час после сердечно-легочной реанимации коррелировал с более низкой 72-часовой выживаемостью [38].

Выявленный значимо более высокий уровень NR2-антител у новорожденных с перинатальной асфиксией в сравнении со здоровым контролем позволил исследователям говорить о возможности прогнозирования развития гипоксической ишемической энцефалопатии после перенесенной перинатальной асфиксии [39].

Таблица 1

АНТИТЕЛА К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Заболевание	Подтип антител
Эпилепсия	NR2
Анти-NMDA-рецепторный энцефалит	NR1
Системная красная волчанка с нейropsychическими проявлениями и без них	NR2
Паранеопластический энцефалит	NR2
Herpes Simplex Virus энцефалит	NR1/NR2
Дисфункция памяти и депрессия при синдроме Шегрена	NR2
Медленно прогрессирующие когнитивные нарушения	NR1/NR2
Мания	NR2
Шизофрения	NR1/NR2
Паранеопластическая мозжечковая атаксия	mGluR1
Лимфома Ходжкина и лимбическая энцефалопатия (Синдром Офелии)	mGluR5
Транзиторная ишемическая атака / инсульт	NR2

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ NR2-АНТИТЕЛ,
ВКЛЮЧЕННЫХ В ОБЗОР**

Вид инсульта (размер выборки, чел.)	Биома- териал	Уровень анти-NMDA-NR2-антител и выявленные связи	Место проведения исследо- вания	Авторы, год [источник]
ИИ (70), КГ (200)	СК	▪ повышен, максимальная концентрация при ИИ через 9–12 часов; ▪ прямая связь с тяжестью ИИ; ▪ наиболее благоприятное течение с хорошим восстановлением нарушенных функций при нормализации уровня NR2-антител к третьему дню	Москва, Россия	Гусев и др., 1996 [40]
ИИ (23), ТИА (14), ГИ (18), КГ (30)	СК	▪ повышен при ТИА, ИИ и ГИ, максимальная концентрация при ИИ через 9–12 часов, нет пика при ГИ — примерно одинаково повышен в первые 72 часа; ▪ при ИИ и ТИА выше, чем при ГИ; ▪ при ИИ выше, чем при ТИА; ▪ прямая связь объемом инфаркта; ▪ концентрация выше при локализации инфаркта в кортикальной зоне (объемом более 25 см³)	Санкт-Петербург, Россия	Dambinova et al., 2002 [35]
ИИ (31), ТИА (56), ГИ (18), КГ (230)	СК	▪ повышен при ТИА, ИИ и ГИ, максимальная концентрация при ИИ через 9–12 часов, при ГИ через 3–6 часов; ▪ при ИИ и ТИА выше, чем при ГИ; ▪ прямая связь с объемом инфаркта; ▪ прямая связь с тяжестью ИИ	Санкт-Петербург, Россия	Dambinova et al., 2003 [41]
Острый ИИ или ТИА (55), острый ИИ или ТИА + предшествующий ИИ в пе- риод ≤ 6 месяцев (35), острый ИИ или ТИА + предшествующий ИИ в пе- риод ≥ 6 месяцев (30), КГ (109)	СК	▪ повышен при остром ИИ в первые 72 часа по сравнению с контролем; ▪ выше у женщин, чем у мужчин; ▪ наиболее высокий при остром ИИ при наличии предшествующих ИИ в период ≤ 6 месяцев, при остром ИИ при наличии предшествующих ИИ ≥ 6 месяцев выше, чем при остром ИИ без предшествующих инсультов; ▪ при повышении на одну единицу риск развития ИИ увеличивается в 2,5 раза	Декейтер, Джорджия, США	Weissman et al., 2011 [45]
ИИ (101), КГ (100)	Плазма	▪ повышен при ИИ в первые 72 часа, наибольшая концентрация в период 1–12 часов; ▪ прямая связь с объемом кортикального инфаркта (объемом до 200 мл)	Кеннесо, Джорджия, США	Dambinova et al., 2012 [42]
ИИ (49), ГИ (23), КГ (52)	СК	▪ повышен при инсульте в первые 72 часа, наибольшая концентрация в период 1–12 часов; ▪ при ИИ выше, чем при ГИ	Клуж-Напока, Ру- мыния	Stanca et al., 2015 [33]

Вид инсульта (размер выборки, чел.)	Биома- териал	Уровень анти-NMDA-NR2-антител и выявленные связи	Место проведения исследо- вания	Авторы, год [источник]
ТИА (20), КГ (20)	СК	▪ повышен у женщин в 2 раза по сравнению с контролем	Москва, Россия	Klimenko et al., 2016 [46]
ИИ (84), ТИА (36), КГ (20)	Плазма	▪ повышен при ИИ в первые 72 часа, наибольшая концентрация в период 1–12 часов; ▪ при ИИ выше, чем при ТИА; ▪ при поражении КБ выше, чем ВББ; ▪ прямая связь с объемом ишемии	Санкт- Петербург, Россия	Дамбинова и др., 2017 [43]
ИИ (30), КГ (30)	СК	▪ повышен в первые 24 часа на 38 % при ИИ по сравнению с контролем	Москва, Россия	Skalny et al., 2017 [47]

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; КГ — контрольная группа; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ГИ — геморрагический инсульт; СК — сыворотка крови; КБ — каротидный бассейн; ВББ — вертебрально-базилярный бассейн.

Учитывая данные о способности NR2-антител отражать степень повреждения мозговой ткани, нами был проведен анализ литературы на предмет изучения NR2-антител в качестве биомаркера в остром периоде инсульта. Поиск проводили в базах данных PubMed, Scopus, ELibrary. В качестве ключевых слов при проведении поиска использовали: NR2-антитела/ NR2-antibodies, NMDA-рецепторы/ NMDA-receptors, глутамат/ glutamate, инсульт/ stroke. Уделяли внимание определению периода наибольшей (пиковой) концентрации NR2-антител в крови, возможности его использования для дифференцирования ИИ и состояний, его имитирующих, ИИ и ТИА, ИИ и ГИ, связи биомаркера с объемом очага в головном мозге, тяжестью неврологического дефицита и функциональным исходом. Количество исследований, посвященных изучению NR2-антител при остром нарушении мозгового кровообращения, невелико. Нам удалось найти всего 10 подходящих работ, проведенных в период с 1996 по 2017 годы (табл. 2).

Уровень NR2-антител и его колебания

Повышение уровня NR2-антител в крови по сравнению со здоровым контролем было обнаружено в большинстве проанализированных исследований как при ишемическом поражении мозга (в том числе ТИА) [40–47], так и при геморрагическом [35, 41, 44]. При этом максимальная концентрация при ИИ появлялась в период от 1 до 12 часов от начала симптомов [40, 42–44] или в период от 9 до 12 часов [35, 41]. Так, С. А. Дамбиновой и соавторами (2002, 2003) был выявлен пик концентрации при ИИ, который приходился на период 9–12 часов (с максимальной концентрацией $7,90 \pm 1,23$ нг/мл) [35, 41].

При ГИ пик концентрации NR2-антител в крови определялся в период от 3 до 6 часов [41] или от 1 до 12 часов от начала симптомов [44], или же был одинаково повышен на протяжении первых 72 часов [35] (от $1,65 \pm 0,15$ до $1,72 \pm 0,12$ нг/мл) с последующим постепенным снижением. Это может отражать различную скорость разрушения ГЭБ при ИИ и ГИ.

Кроме того, была выявлена большая степень повышения уровня NR2-антител в крови в остром периоде ИИ и при ТИА у женщин по сравнению с мужчинами [45, 46].

Повышение уровня NR2-антител было отмечено и в крови пациентов с сахарным диабетом без инсульта по сравнению со здоровым контролем ($3,0 \pm 1,9$ против $1,57 \pm 0,8$ нг/мл, $p = 0,0008$) [36]. Однако у пациентов с артериальной гипертензией уровни NR2-антител не были связаны ни с систолическим артериальным давлением, ни с диастолическим артериальным давлением, ни с длительностью артериальной гипертензии, ни с индексом массы тела, ни с тяжестью ретинопатии или дислипидемией [48].

В исследовании J. D. Weissman и соавторов (2011) определяли уровень NR2-антител в первые 72 часа в СК пациентов с острым ИИ или ТИА в зависимости от предшествующих ИИ в период ≤ 6 месяцев / ≥ 6 месяцев. Они обнаружили, что уровень NR2-антител был выше у пациентов, имевших в анамнезе перенесенный ИИ в период ≤ 6 месяцев по сравнению с пациентами, перенесшими ИИ в период ≥ 6 месяцев или без предшествующих инсультов. Кроме того, у мужчин с острым инсультом, но без предшествующего инсульта в анамнезе было только незначительное повышение уровня NR2-антител по сравнению со здоровым контролем ($p = 0,25$), но при

повторном остром ИИ, предшествующих ИИ в период ≤ 6 месяцев от первого ИИ, было значительное повышение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [45]. Это может свидетельствовать о том, что повреждение ГЭБ после перенесенного ИИ сохраняется длительно (более 6 месяцев).

По данным С. А. Дамбиновой и соавторов (2003, 2012), при концентрации NR2-антител $> 1,8$ нг/мл в СК чувствительность анализа для ИИ составила 100 %, для ТИА — 98 %, специфичность для ИИ и ТИА — 89 % [41], при концентрации $\geq 1,0$ мкг/л для ИИ — 92 %, специфичность — 96 % [42].

Таким образом, данный биомаркер может давать информацию о наличии ишемического поражения мозга, отражать степень повреждения мозга в остром периоде ИИ, а также, учитывая эти возможности, может быть использован для определения изменений состояния мозговой ткани в динамике и контроля эффективности терапии.

Связь уровня NR2-антител с объемом и локализацией очага

Во всех работах, оценивающих взаимосвязь уровня NR2-антител с объемом очага поражения при инсульте (по данным нейровизуализирующих методов: компьютерная и/или магнитно-резонансная томография), была определена положительная связь [35, 41–43] с объемом очага на диффузионно-взвешенном изображении (DWI) ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) [41]. Также было выявлено, что концентрация NR2-антител была ниже у пациентов с инфарктами, локализованными в задней области мозга, и значительно выше при инфарктах в кортикальной зоне [35, 42]. В работе С. А. Дамбиновой (2017) было обнаружено, что при поражении каротидного бассейна уровень NR2-антител выше, чем при поражении вертебрально-базилярного бассейна [43].

Следовательно, данный маркер целесообразно использовать для оценки масштабности поражения ткани головного мозга при инсульте, однако делать выводы о локализации очагов по концентрации NR2-антител не представляется достаточно обоснованным.

Уровень NR2-антител как показатель тяжести инсульта и прогностический маркер

Была определена прямая связь уровня NR2-антител с тяжестью состояния по шкале инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в остром периоде инсульта ($r = 0,91$, $p < 0,0001$) [41].

Кроме того, степень повышения NR2-антител имела прогностическое значение. В работе Е. И. Гусева (1996) наиболее благоприятное течение инсуль-

та с хорошим восстановлением нарушенных функций наблюдалось, когда к третьему дню развития заболевания наблюдалась стабильная нормализация уровня NR2-антител [40].

Также было замечено, что у пациентов в состоянии ступор-комы не наблюдалось повышения уровня NR2-антител в первые дни ИИ, что, вероятно, отражало развитие иммунодефицитного состояния, при этом снижение уровня NR2-антител до субнормальных значений было крайне неблагоприятным прогностическим признаком, как правило, приводившим к смерти пациента [40]. Анализируя уровень NR2-антител и сопоставляя его с клиническим течением заболевания, можно также предполагать срыв процессов ауторегуляции в мозге при несоответствии тяжести состояния и концентрации NR2-антител, что может являться плохим прогностическим признаком.

К тому же J. D. Weissman с коллегами (2011) представили данные о том, что при увеличении уровня NR2-антител на одну единицу риск инсульта увеличивался в 2,5 раза [45].

Таким образом, можно сказать, что уровень NR2-антител может быть полезен в качестве средства для мониторинга осложнений и эффективности терапии, возможности оценивания перспективы реабилитационного потенциала и прогнозирования исхода инсульта, а также может рассматриваться как фактор риска инсульта.

Возможность использования уровня NR2-антител для дифференцирования ТИА, ИИ и ГИ

Количество работ, исследовавших возможность применения уровня NR2-антител для дифференцирования ИИ от других состояний, а также ИИ и ГИ, очень малочисленно.

С. А. Дамбинова и соавторы (2002, 2003, 2017) обнаружили значимо более высокий уровень NR2-антител у пациентов с ТИА и ИИ по сравнению со здоровым контролем, пациентами без инсульта, но с артериальной гипертензией / атеросклерозом и пациентами с ГИ. При этом при ИИ уровень NR2-антител был выше, чем при ТИА [35, 41, 43].

D. M. Stanca с коллегами (2015) определили, что уровень NR2-антител был значительно более высоким при ИИ, чем при ГИ. Тем не менее авторы сделали вывод о том, что NR2-антитела не могут быть использованы в качестве биомаркера, способного отличить ИИ и ГИ, однако при комбинации с определением глиального фибриллярного кислого белка они могут способствовать дифференцировке этих двух состояний в первые 12 часов после инсульта с чувствительностью и специфичностью 94 % и 91 % соответственно [44].

Ориентируясь на имеющиеся исследования, можно говорить лишь о том, что уровень NR2-антител способен отражать ишемическое поражение мозга, однако исключить геморрагический процесс, основываясь на значениях этого показателя, не представляется возможным. Данные исследователей [44] показывают, что необходима дальнейшая работа по изучению дифференциально-диагностических возможностей оценки NR2-антител, и вполне возможно включение этого биомаркера в диагностическую панель наряду с другими биомаркерами, совместное определение которых может стать информативным.

Обсуждение

Поиск новых лабораторных диагностических маркеров при инсульте, несомненно, на сегодняшний день представляется весьма перспективным направлением.

Определение уровня NR2-антител в крови является относительно малозатратной и быстровыполнимой процедурой. Проведенный анализ литературы показал, что NR2-антитела можно считать подходящим веществом на роль биомаркера инсульта, особенно ишемического. Имеющиеся в литературе данные позволяют говорить о перспективности применения NR2-антител для определения наличия ишемического процесса в мозге и степени разрушения мозговой ткани, как в первые часы от развития инсульта, так и в динамике. Кроме того, анализ NR2-антител может быть информативен для контроля за течением заболевания в случае увеличения размеров очага, что может способствовать своевременной коррекции лечения, а значит, позволит улучшить эффективность проводимой терапии. Важным параметром можно считать прогностический потенциал NR2-антител, что может быть использовано для оптимизации персонализированного терапевтического подхода.

Однако количество проведенных исследований по изучению NR2-антител при инсульте и ТИА невелико на сегодняшний день, объем выборок почти во всех представленных исследованиях небольшой, а их структура различна. Вероятно, что исследование данного биомаркера в однородных и объемных группах пациентов сможет получить более однозначные результаты.

Заключение

Учитывая высокий диагностический потенциал NR2-антител, необходимо продолжение исследований по изучению этого биомаркера, возможно, с включением его в диагностическую панель вместе с другими веществами, подходящими на роль биомаркеров при инсульте. Вероятно, что совместное применение нескольких маркеров позволит более

точно определять необходимые для улучшения диагностики параметры, а также даст более четкую картину диагностической ценности каждого биомаркера в отдельности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: a strategic global imperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(9):501–512. doi:10.1038/nrneurol.2016.107
2. Castellanos MI, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):7–15. doi.org/10.1159/000107374
3. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010;5(6):463–466. doi:10.1097/coh.0b013e32833ed177
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
5. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162(8):1139–1140.
6. Kogure T, Kogure K. Molecular and biochemical events within the brain subjected to cerebral ischemia (targets for therapeutic intervention). *Clin Neurosci*. 1997;4(4):179–183.
7. Shimada N, Graf R, Rosner G, Wakayama A, George CP, Heiss WD. Ischemic flow threshold for extracellular glutamate increase in cat cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9(5):603–606.
8. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981;54(6):773–782.
9. Coffey ET, Sihra TS, Nicholls DG, Pocock JM. Phosphorylation of synapsin I and MARCKS in nerve terminals is mediated by Ca²⁺ entry via an A_g-G_i sensitive Ca²⁺ channel which is coupled to glutamate exocytosis. *FEBS Lett*. 1994;353:264–268.
10. Mena FV, Baab PJ, Zielke CL, Zielke HR. In vivo glutamine hydrolysis in the formation of extracellular glutamate in the injured rat brain. *J Neurosci Res*. 2000;60(5):632–641.
11. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr*. 2000;130(4S):1007S–1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
12. Platt SR. The role of glutamate in central nervous system health and disease — a review. *Vet J*. 2007;173(2):278–286. doi:10.1016/j.tvjl.2005.11.007
13. Okubo Y, Sekiya H, Namiki S, Sakamoto H, Iinuma S, Yamasaki M et al. Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(14):6526–6531. doi:10.1073/pnas.0913154107
14. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci*. 1987;7(2):357–368.
15. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem*. 1984;43(5):1369–1374.
16. Meldrum B, Evans M, Griffiths T, Simon R. Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br J Anaesth*. 1985;57(1):44–46.

17. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:171–182.
18. Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis.* 2010;15(11):1382–1402.
19. Hugon J, Vallat JM, Dumas M. Role of glutamate and excitotoxicity in neurologic diseases. *Rev Neurol.* 1996;152(4):239–248.
20. Sharp CD, Fowler M, Jackson TH, Houghton J, Warren A, Nanda A et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci.* 2003;4:28.
21. Karadottir R, Cavelier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature.* 2005;438(7071):1162–1166.
22. Del Valle-Pinero AY, Suckow SK, Zhou Q, Perez FM, Verne GN, Caudle RM. Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. *Neuroscience.* 2007;147(1):164–173.
23. Burns GA, Stephens KE, Benson JA. Expression of mRNA for the N-methyl-D-aspartate (NMDAR1) receptor by the enteric neurons of the rat. *Neurosci Lett.* 1994;170(1):87–90.
24. Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *N Engl J Med.* 2009;361(3):302–303. doi:10.1056/NEJMcibr0902052
25. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(6):413–426.
26. Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases: anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(8):1029–1075. doi:10.1007/s00702-014-1193-3
27. Rosenmund C, Stern-Bach Y, Stevens CF. The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. *Science.* 1998;280(5369):1596–1599.
28. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 2005;438(7065):185–192.
29. Das S, Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, Takasu M, Crandall JE et al. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. *Nature.* 1998;393(6683):377–381.
30. Гаппоева М. У., Изыкенова Г. А., Гранстрем О. К., Дамбинова С. А. Экспрессия NMDA нейрорецепторов при экспериментальной ишемии. *Биохимия.* 2003;68(6):849–856. [Gappoeva MU, Izykenova GA, Granstrom OK, Dambinova SA. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc).* 2003;68(6):696–702. In Russian].
31. Gascon S, Deogracias R, Sobrado M, Roda JM, Renart J, Rodríguez-Peña A et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem.* 2005;280(41):35018–35027.
32. Gingrich MB, Traynelis SF. Serine proteases and brain damage — is there a link? *Trends Neurosci.* 2000;23(9):399–407. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01617-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01617-9)
33. Gascon S, Sobrado M, Roda JM, Rodríguez-Peña A, Díaz-Guerra M. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):99–114.
34. Dong YN, Waxman EA, Lynch DR. Interactions of postsynaptic density-95 and the NMDA receptor 2 subunit control calpain-mediated cleavage of the NMDA receptor. *J Neurosci.* 2004;24(49):11035–11045.
35. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke.* 2002;33(5):1181–1182. doi:10.1161/01.str.0000014922.83673.86
36. Дамбинова С. А., Скоромец А. А., Скоромец А. П. Биомаркеры церебральной ишемии. Разработка, исследование и практика. СПб.: ООО «ИПК Коста», 2013. 336 с. [Dambinova SA, Skoromets AA, Skoromets AP. Biomarkers of cerebral ischemia. Development, research and practical implementation. SPb.: ООО «IPK Kosta», 2013. 336 p. In Russian].
37. Bokesch PM, Izykenova GA, Justice JB, Easley KA, Dambinova SA. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke.* 2006;37(6):1432–1436.
38. Bidari A, Vaziri S, Moazen Zadeh E, Farahmand S, Talachian E. The value of serum NR2 antibody in prediction of post-cardiopulmonary resuscitation survival. *Emerg (Tehran).* 2015;3(3):89–94.
39. Huseynova S, Panakhova N, Orujova P, Hasanov S, Guliyev M, Orujov A. Elevated levels of serum sICAM-1 in asphyxiated low birth weight newborns. *Sci Rep.* 2014;4:6850. doi:10.1038/srep06850
40. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изыкенова Г. А., Алексеев А. А., Дамбинова С. А. Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта. 1996;96(5):68–72. [Gusev EI, Skvortsova VI, Izykenova GA, Alekseev AA, Dambinova SA. The level of autoantibodies to glutamate receptors in the blood serum of patients in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova = Zh Nevrol Psikhiatr S S Korsakova.* 1996;96(5):68–72. In Russian].
41. Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, Zavolokov IG, Ilyukhina AY, Skoromets AA. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem.* 2003;49(10):1752–1762. doi:10.1373/49.10.1752
42. Dambinova SA, Bettermann K, Glynn T, Tews M, Olson D, Weissman JD et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;7(7):e42362. doi:10.1371/journal.pone.0042362
43. Дамбинова С. А., Алиев К. Т., Бондаренко Е. В., Пономарев Г. В., Скоромец А. А., Скоромец А. П. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2017;117(5):62–67. doi:10.17116/jnevro20171175162-67. [Dambinova SA, Aliev KT, Bondarenko EV, Ponomarev GV, Skoromets AA, Skoromets AP, et al. The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova = Zh Nevrol Psikhiatr S S Korsakova.* 2017;117(5):62–67. doi:10.17116/jnevro20171175162-67. In Russian].
44. Stanca DM, Mărginean IC, Soriău O, Drago C, Mărginean M, Mureanu DF et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2015;19(9):2253–2261. doi:10.1111/jcmm.12614
45. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack

(TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci.* 2011;300(1–2):97–102. doi:10.1016/j.jns.2010.09.023

46. Klimentko LL, Skalny AV, Turna AA, Tinkov AA, Budanova MN, Baskakov IS et al. Serum trace element profiles, prolactin, and cortisol in transient ischemic attack patients. *Biol Trace Elem Res.* 2016;172(1):93–100. doi:10.1007/s12011-015-0586-y

47. Skalny AV, Klimentko LL, Turna AA, Budanova MN, Baskakov IS, Savostina MS et al. Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. *Metab Brain Dis.* 2017;32(3):779–788. doi:10.1007/s11011-017-9967-6

48. González-García S, González-Quevedo A, Hernandez-Diaz Z, Alvarez Camino L, Peña-Sanchez M, Cordero-Eiriz A et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci.* 2017;375:324–330. doi:10.1016/j.jns.2017.02.028

Информация об авторах

Топузова Мария Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) цереброваскулярной патологии научно-исследовательского отдела (НИО) неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: maria.topuzova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0175-3085;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, заведующая НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-4441-1165;

Панина Елена Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: panina_eb@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-3637-5405;

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

Поспелова Мария Львовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации, доцент кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: pospelova_tm@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-3553-6537;

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-хирургического института имени профессора А.Л. Поленова филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ivanova_ne@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-2790-0191.

Author information

Mariya P. Topuzova, MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: maria.topuzova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0175-3085;

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

Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0002-4441-1165;

Elena B. Panina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: panina_eb@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-3637-5405;

Tat'yana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: vavilova_tm@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8537-3639;

Maria L. Pospelova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research and Development Department of Neurology and Neurorehabilitation, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: pospelova_tm@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-3553-6537;

Natalia E. Ivanova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Scientific Department, Russian Neurosurgical Institute named after professor A. L. Polenova branch of Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ivanova_ne@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0003-2790-0191.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61.12-008.331.1

Распространенность артериальной гипертензии и ортостатической гипотонии у супердолгожителей: предварительные результаты московского исследования 100-летних

К. А. Ерусланова, Л. В. Мачехина, Ю. В. Котовская,
Н. К. Рунихина, О. Н. Ткачева
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Российский геронтологический
научно-клинический центр, Москва, Россия

Контактная информация:
Ерусланова Ксения Алексеевна
ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, РГНКЦ,
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: kae.07@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.08.19 и принята к печати 15.10.19.

Резюме

Цель исследования — оценить распространенность и влияние на смертность артериальной гипертензии (АГ) и ортостатической гипотонии (ОГ) у супердолгожителей (95 лет и старше) города Москвы. **Материалы и методы.** Участниками исследования стали 82 супердолгожителя города Москвы в возрасте от 95 лет и старше (минимальный возраст 95 лет, максимальный — 105 лет), которым на дому была выполнена комплексная гериатрическая оценка мультидисциплинарной командой (врач-гериатр, медицинская сестра и социальный работник). Проспективное наблюдение составило 3 года (36 месяцев). **Результаты.** Анамнез АГ отмечен у 78%. Среднее систолическое артериальное давление (САД) в положении лежа составило $151 \pm 27,9$ мм рт. ст. (от 100 до 216 мм рт. ст.), а диастолическое артериальное давление (ДАД) $74 \pm 12,8$ мм рт. ст. (от 44 до 197 мм рт. ст.). ОГ выявлена у 31% из 61 долгожителя, выполнившего ортостатическую пробу. Наличие ОГ не было ассоциировано с большим приемом антигипертензивных препаратов. В течение 3 лет умерли 44 участника исследования. Уровень артериального давления (АД), анамнез АГ и наличие ОГ не влияли на смертность ($p > 0,05$). **Выводы.** У супердолгожителей выявляются широкий диапазон САД и ДАД, высокая распространенность АГ и ОГ. Уровень АД, наличие АГ и ОГ не влияли на смертность в течение 3 лет. Необходимо проведение дополнительных исследований для лучшего понимания состояния здоровья долгожителей и факторов, влияющих на прогноз.

Ключевые слова: гериатрия, долгожители, ортостатическая гипотония, артериальная гипертензия

Для цитирования: Ерусланова К. А., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н. Распространенность артериальной гипертензии и ортостатической гипотонии у супердолгожителей: предварительные результаты московского исследования 100-летних. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):37–42. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-37-42

Prevalence and coincidence of hypertension and orthostatic hypotension in pre- and centenarians and their effect on mortality: preliminary results of Moscow centenarian study

K. A. Eruslanova, L. V. Matchekhina, Y. V. Kotovskaya, N. K. Runikhina, O. N. Tkacheva
Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Corresponding author:
Kseniia A. Eruslanova,
Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU),
16 1st Leonova street, Moscow,
129226 Russia.
E-mail: kae.07@mail.ru

Received 15 August 2019;
accepted 15 October 2019.

Abstract

Objective. To estimate the prevalence and impact on mortality of arterial hypertension (HTN) and orthostatic hypotension (OH) in centenarians (95 years and older) in Moscow. **Design and methods.** The study participants were 82 super-long-livers of Moscow city aged 95 years and older (minimum age of 95 years, maximum 105 years), who underwent a comprehensive geriatric assessment at home by a multidisciplinary team (geriatrician, nurse and social worker). The following prospective observation lasted for three years (36 months). **Results.** Past medical history of HTN was noted in 78 %. The mean systolic blood pressure (SBP) in the supine position was $151 \pm 27,9$ mm Hg (100–216 mm Hg), and the diastolic blood pressure (DBP) $74 \pm 12,8$ mm Hg (44–197 mm Hg). OH was detected in 31 % of 61 long-livers who was able to perform an orthostatic test. The presence of OH was not associated with the higher intake of antihypertensive drugs. Within three years, 44 study participants died. The level of blood pressure (BP), history of HTN, and the presence of OH did not affect mortality ($p > 0,05$). **Conclusions.** Centenarians have a wide range of SBP and DBP, high prevalence of HTN and OH. BP level, presence of HTN and OH did not affect mortality over 3 year period. Further investigation is needed to understand better the health status of long-livers and factors affecting the prognosis.

Key words: geriatrics, centenarians, orthostatic hypotension, hypertension

For citation: Eruslanova KA, Matchekhina LV, Kotovskaya YV, Runikhina NK, Tkacheva ON. Prevalence and coincidence of hypertension and orthostatic hypotension in pre- and centenarians and their effect on mortality: preliminary results of Moscow centenarian study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):37–42. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-37-42

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее широко распространенных заболеваний, сокращающее продолжительность и ухудшающее качество жизни. Ее распространенность во всем мире увеличилась с 600 миллионов в 1980 году до 1 миллиарда в 2008 году, что связывают как с увеличением общей численности населения, так и с увеличением продолжительности жизни [1]. Распространенность

АГ увеличивается с возрастом. По данным мета-анализа национальных баз данных Великобритании (2006), Канады (2007–2010) и Соединенных Штатов Америки (2007–2009), распространенность АГ у пожилых (возрастная группа от 60 до 80 лет) в среднем в два раза выше, чем у людей среднего возраста (40–59 лет), и варьирует от 53,2 до 63,7 % у пациентов старшей возрастной группы и от 18,4 до 31,1 % у людей среднего возраста [2].

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ (n = 82)

Показатель	Значение
Возраст, годы	98 ± 1,9
95–99 лет	66 (80,49 %)
100–105 лет	16 (19,51 %)
Женщины	72 (87,8 %)
Мужчины	10 (12,2 %)
Уровень образования	
Среднее	23 (29,1 %)
Среднее специальное	21 (26,6 %)
Высшее	35 (44,3 %)
Проживание	
Одни	36 (43,9 %)
В семье	30 (36,6 %)
С сиделкой	16 (19,5 %)
Семейное положение	
Никогда не состояли в браке	3 (3,7 %)
Вдовец/вдова	76 (92,7 %)
В разводе	1 (1,22 %)
Замужем/женат	2 (2,44 %)

Распространенность ортостатической гипотонии (ОГ) растет с возрастом и встречается у 23 % людей старше 60 лет [3]. ОГ может объяснять феномен вариабельности артериального давления (АД) у пожилых пациентов и обусловлена высокой артериальной жесткостью, нарушением функции барорефлекса, снижением функции почек [4]. Исследования показали, что наличие ОГ является независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений и деменции, снижения функционального статуса, утраты автономности, увеличения общей смертности [5].

ОГ часто ассоциирована с АГ [6]. Большинство исследований, посвященных АГ и ОГ, не включали пациентов из группы долгожителей (95 лет и старше).

Целью нашего исследования была оценка распространенности АГ и ОГ среди лиц, приближающихся или перешагнувших 100-летний рубеж (95 лет и старше), а также оценка их влияния на выживаемость при 3-летнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы

Проведение исследования было одобрено ЛЭК ОСП ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России «Российский геронтологический научно-клинический центр» в 2015 году.

Информированное согласие на проведение осмотра могло быть подписано долгожителем или его родственником/опекуном. Посещение долгожителя на дому осуществлялось в сопровождении прикрепленного социального работника.

В исследовании участвовали 82 долгожителя города Москвы в возрасте 95 лет и старше (средний возраст составил 98 лет, минимум — 95 лет, максимум — 105 лет, стандартное отклонение (SD) 1,9, из них 87,8 % были женщинами) (табл. 1).

Участники исследования были осмотрены на дому мобильной гериатрической бригадой (врачом-гериатром, медицинской сестрой и социальным работником) в присутствии родственников/опекунов и/или лиц, осуществляющих уход. При посещении врач проводил физический осмотр, включающий измерение АД и частоты сердечных сокращений. Измерение проводилось аускультативным методом с помощью механического тонометра, прошедшего метрологическую экспертизу согласно действующему регламенту. Измерение выполнялось в положении лежа (у участников исследования с резко ограниченной физической активностью — не вставшие с кровати) или сидя и через 1 и 3 минуты после вставания. Критерием ОГ было снижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более или/и

диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более через 3 минуты после вставания [7]. Анамнез АГ уточнялся с использованием доступной медицинской документации. Информация о текущем приеме лекарственных препаратов собиралась путем опроса самого долгожителя, родственников, лиц, осуществляющих уход, социальных работников, помогающих в приобретении лекарств. Информация о статусе жизни через 3 года была получена путем телефонного контакта с долгожителями, родственниками/опекунами или путем запроса в соответствующий центр социального обслуживания.

Статистический анализ выполнен с помощью программы GraphPad Prism Version 8.1.1 (224). Результаты представлены в виде средних величин ($\pm$ стандартное отклонение, $M \pm SD$). Качественные величины сравнены с помощью χ^2 (Хи-квадрат). Для оценки выживаемости использовался анализ с оценкой кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность АГ

Анамнез АГ выявлен у 64 из 82 участников исследования (78 %). Среди обследованных 53 (72,8 %) принимали антигипертензивную терапию на момент осмотра. Многокомпонентную антигипертензивную

ПАРАМЕТРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

АД	Среднее	Минимальное	Максимальное
САД, мм рт. ст.	147,9 ± 26,4	105	215
ДАД, мм рт. ст.	74,29 ± 14,33	30	110

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

терапию (3 и более препарата) получали 8 человек (14%), 27 человек (42,2%) принимали только 1 препарат. Препараты из класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов были наиболее широко распространены, и частота их применения составила 35,9% и 32,8% соответственно. Препараты из других групп принимались пожилыми пациентами реже: прием блокаторов кальциевых каналов в 23% случаев, диуретики в 20% случаев. Никто из включенных в исследования не получал терапию препаратами центрального действия и/или альфа-адреноблокаторами.

Среднее САД составило 151,4 ± 27,9 мм рт. ст., ДАД — 74 ± 12 мм рт. ст. (табл. 2).

На момент осмотра у 30% участников исследования САД было менее 140 мм рт. ст., а у 17,8% было более 180 мм рт. ст. (рис. 1, 2).

Ортостатическая проба была выполнена 61 должжителю (14 отказались, 7 не могли принять вертикальное положение). Величина снижения САД и ДАД в среднем составила 8,5 ± 17,3 мм рт. ст. (максимальное снижение 50 мм рт. ст.) и -0,7 ± 11,5 мм рт. ст. (максимальное снижение 36 мм рт. ст.). У 19 (31,1%) была выявлена ОГ. Различий в распространенности ОГ среди людей с или без АГ выявлено не было: ОГ зарегистрирована у 15 должжителей (34,1%) с АГ и у 4 (23,5%) — без АГ ($p > 0,54$).

Число антигипертензивных препаратов, принимаемых должжителями с ОГ и без нее, значительно не различалось: 1,6 ± 1,1 против 1,1 ± 1,1 ($p = 0,08$).

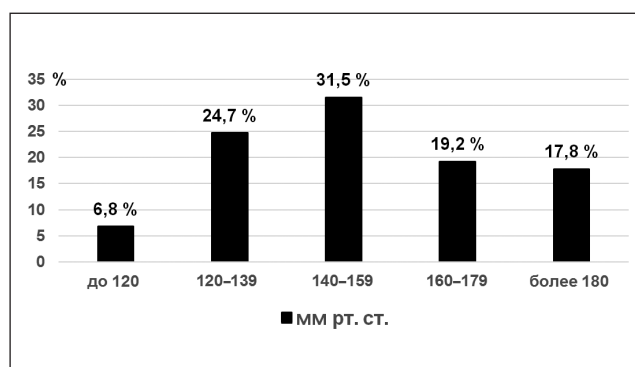
Через 3 года данные о жизненном статусе были получены о 69 участниках: 25 (36,2%) должжителей были живы, 44 (63,8%) умерли. Среди выживших значения САД и ДАД при первичном осмотре составляли 156,8 ± 24,7 и 78,61 ± 13,4 мм рт. ст. соответственно, АГ регистрировалась у 72%, ОГ — у 31,6%, среди умерших АГ — у 84,1%, ОГ — 32,3%, САД и ДАД при первичном осмотре составляли 145,9 ± 25,2 и 72,2 ± 13,9 мм рт. ст. соответственно.

Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера не выявил ассоциации смертности с уровнем САД и ДАД, наличием АГ или ОГ (рис. 3).

Обсуждение

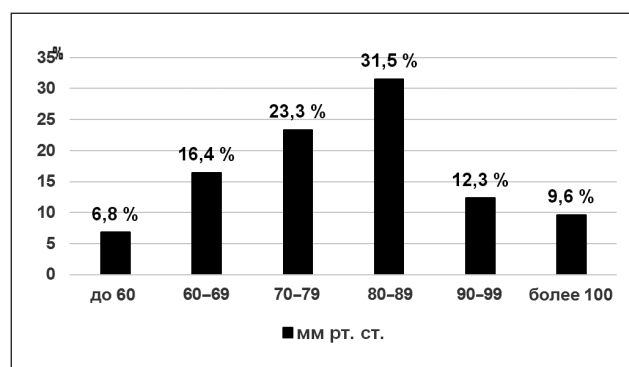
Количество людей, достигающих возраста 90–100 лет, с каждым годом прогрессивно растет. По данным зарубежных публикаций, около 15% женщин и 12% мужчин, рожденных в 1950 году, доживут до 90 лет, более 50% рожденных в 2000 году смогут отметить 100-летний юбилей [8]. Увеличение продолжительности жизни объясняется в первую очередь улучшением качества медицинской помощи. В то же время известно, что у людей, доживающих до столь преклонного возраста, развитие возраст-

Рисунок 1. Распределение в зависимости от уровня систолического артериального давления



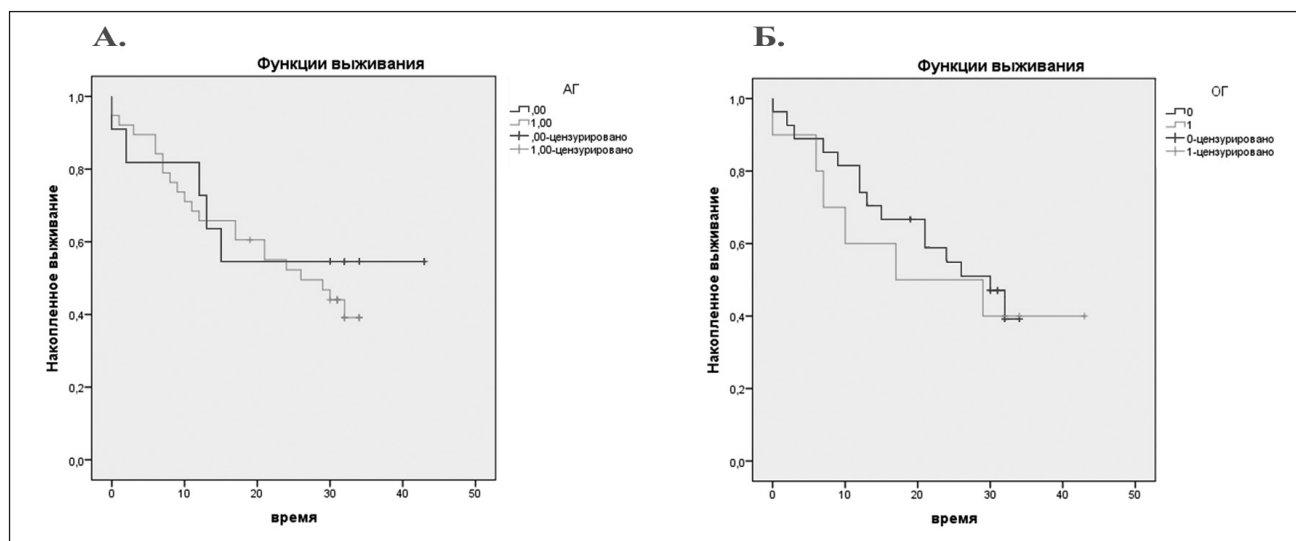
Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Рисунок 2. Распределение в зависимости от уровня диастолического артериального давления



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 3. Результаты анализа выживаемости по методу Каплана–Майера по оценке влияния наличия артериальной гипертензии (А) и ортостатической гипотонии (Б) на выживаемость



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОГ — ортостатическая гипотония.

ассоциированных заболеваний не происходит или наступает значительно в более позднем периоде жизни [11]. Этот феномен иногда называют «пре-небрежимым старением» [10].

Другой особенностью очень пожилых пациентов является то, что традиционные факторы риска (гиперлипидемия, гипергликемия) могут не влиять на прогноз жизни, или связь с ними может иметь обратный характер по сравнению с более молодыми людьми (например, высокий уровень общего холестерина ассоциирован с меньшей смертностью у лиц 85 лет и старше) [12, 13].

Описана J-образная зависимость для уровня АД и риска смерти у пожилых пациентов; в исследованиях, проведенных в США (ветераны войны старше 80 лет) и Европе (INVEST), было продемонстрировано, что в группах с САД выше 139 мм рт. ст. и ДАД выше 89 мм рт. ст. выживаемость была выше, чем в группах с более жестким контролем АД [14, 15].

В нашем исследовании анамнез АГ не влиял на 3-летнюю выживаемость.

Также нами не было обнаружено влияния ОГ на выживаемость в отличие от исследования Honolulu Heart Program, в котором было отмечено увеличение смертности у мужчин в возрасте от 71 до 93 лет с ОГ [5]. Различия в результатах могут быть объяснены более старшим возрастом пациентов, включенных в наше исследование, а также достаточно малой долей мужчин в нашей выборке ($n = 10, 12,2\%$).

Супердолгожители не входили в большинство многоцентровых исследований, посвященных определению модифицируемых факторов риска, влияющих на выживаемость. На данный момент известно,

что АГ и ОГ широко распространены в данной возрастной группе. Зарубежные исследования продемонстрировали, что часть известных факторов риска не могут быть использованы для данной возрастной группы [12, 13]. В связи с вытекающей из этого сложностью применения стандартных прогностических факторов и уникальностью когорты 100-летних людей необходимо продолжение исследований создания алгоритмов персонализированного подхода.

Заключение

У супердолгожителей выявляются широкий диапазон САД и ДАД, высокая распространенность АГ и ОГ. По данным нашего исследования, уровень АД, наличие АГ и ОГ не влияют на смертность в группе супердолгожителей в течение 3 лет. Необходимо проведение дополнительных исследований для лучшего понимания состояния здоровья долгожителей и факторов, влияющих на прогноз.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. World Health Organisation (WHO). Global Health Observatory (GHO) data. Raised blood pressure. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/
2. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423

3. Saedon NI, Tan MP, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(1):117–122. doi:10.1093/gerona/gly188
4. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434–2506. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6. Epub 2011 Apr 25.
5. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98(21):2290–2295.
6. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens*. 2015;29(10):599–603. doi:10.1038/jhh.2014.130
7. Остроумова О. Д., Черняева М. С., Петрова М. М., Головина О. Д. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):747–756. doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756. [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Petrova MM, Golovina OV. Orthostatic hypotension: definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnostics and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):747–756. doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756. In Russian].
8. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374(9696):1196–1208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
9. Crimmins EM. Lifespan and healthspan: past, present, and promise. *Gerontologist*. 2015;55(6):901–911. doi:10.1093/geront/gnv130
10. Franceschi C, Passarino G, Mari D, Monti D. Centenarians as a 21st century healthy aging model: A legacy of humanity and the need for a world-wide consortium (WWC100+). *Mech Ageing Dev*. 2017;165(PtB):55–58. doi:10.1016/j.mad.2017.06.002.
11. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(3):232–237.
12. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9279):351–355.
13. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, Tang MX, Lee JH, Mayeux R. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(2):219–226.
14. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(3):383–388. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01069.x
15. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST Substudy. *Am J Med*. 2010;123(8):719–726. doi:10.1016/j.amjmed.2010.02.014

Информация об авторах

Ерусланова Ксения Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: kae.07@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0048–268X;

Мачехина Любовь Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: mlv66@list.ru, ORCID: 0000–0002–2028–3939;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: kotovskaya@bk.ru, ORCID: 0000–0002–1628–5093

Рунихина Надежда Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по гериатрической работе ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru, ORCID: 0000–0001–5272–0454;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru, ORCID: 0000–0002–4193–688X.

Author information

Kseniia A. Eruslanova, MD, MSc, Researcher, Laboratory of General Gerontology and Neuro-gerontology, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov's Russian National Research Medical University, e-mail: kae.07@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0048–268X;

Lubov V. Matchekhina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Endocrinology, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov's Russian National Research Medical University, e-mail: mlv66@list.ru, ORCID: 0000–0002–2028–3939;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Head, Laboratory of Cardiovascular Ageing, Pirogov's Russian National Research Medical University, e-mail: kotovskaya@bk.ru, ORCID: 0000–0002–1628–5093;

Nadezhda K. Runikhina, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Head, Laboratory of Ambulatory Geriatrics, Pirogov's Russian National Research Medical University, e-mail: nkrunihina@rgnkc.ru, ORCID: 0000–0001–5272–0454;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov's Russian National Research Medical University, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru, ORCID: 0000–0002–4193–688X.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61.12-008.331.1

Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы

А. В. Мелехов, А. И. Агаева, В. А. Кузнецова,
А. А. Дубов, А. Д. Наконечная, В. А. Наконечный,
П. О. Полевянова, Е. С. Свирина, А. С. Тучкова,
И. Г. Никитин*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Мелехов Александр Всеволодович,
ФГБОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России,
ул. Писцовая, д. 10, корп. 2, каб. 720,
Москва, Россия, 117997.
E-mail: avmelekhov@gmail.com

Статья поступила в редакцию
17.04.19 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Актуальность. Эпидемиология артериальной гипертензии (АГ) и особенности ее лечения в Российской Федерации неоднократно оценивались в ходе исследований с различной методологией и в различных когортах. Ситуация в Московском регионе изучена недостаточно. **Цель** — исследовать половозрастные особенности АГ и ее фармакотерапии в неорганизованной популяции города Москвы, сопоставив осведомленность пациентов с результатами измерения артериального давления (АД). **Материалы и методы.** В городском парке обследовано 532 участника старше 16 лет. С помощью анкетирования собрана информация о поле, возрасте, наличии АГ, особенностях и эффективности антигипертензивной терапии (АГТ). Участникам трехкратно измеряли АД автоматическим тонометром с последующим расчетом средних значений, пальпаторно определяли частоту и ритмичность пульса. **Результаты.** Возраст обследованных составил 57 (38–66) лет, 71,1 % женщин. Женщины оказались статистически значимо старше мужчин (59 (46–67) и 48 (31–61) лет соответственно, $p_{МУ} = 0,0001$). 42,7 % опрошенных сообщили о наличии АГ; из них АГТ принимали 62,5 %; как эффективную ее оценили 79,7 % от получающих АГТ, или 49,8 % пациентов с АГ. Самостоятельно в домашних условиях АД измеряли 43,7 % опрошенных (частоты усреднены по полу и возрасту). При измерении АД оптимальные значения выявлены в 29,7 %, нормальные — в 22,6 %, высокие нормальные — в 15,2 %, АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. — в 32,6 % (частоты усреднены по полу и возрасту). Значения АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. были зафиксированы у 48,8 % пациентов с АГ (8,7 % от всех обследованных) и у 16,4 % участников, сообщивших об отсутствии у них АГ; у 49,5 % получавших АГТ и 46,9 % не получавших АГТ; у 39,6 % участников, оценивавших АГТ как эффективную и 75,5 % считавших АГТ неэффективной. 63,4 % участников, принимавших АГТ, назвали принимаемые препараты. Из них 65,3 % получали монотерапию, 27,1 % — два препарата и 7,6 % — три препарата, фиксированные комбинации получали лишь 17 %. Значения АД и частота выявления АГ не были связаны с количеством принимаемых препаратов. **Заключение.** При обследовании неорганизованной популяции города Москвы усредненная по полу и возрасту частота выявления АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. составила 32,6 %. У 8,7 % обследованных значения АД, превышающие нормальные, зафиксированы впервые. Только 62,5 % пациентов с ранее диагностированной АГ получали АГТ. У 39,6 % пациентов, считавших получаемую АГТ эффективной, зарегистрировано АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. АГТ не была связана с меньшей частотой

* Все авторы внесли равноценный вклад в данную работу.

выявления АГ или меньшими значениями АД, что может быть следствием неоправданно частого применения монотерапии и редкого использования фиксированных комбинаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, предгипертензия, антигипертензивная терапия, артериальное давление

Для цитирования: Мелехов А. В., Агаева А. И., Кузнецова В. А., Дубов А. А., Наконечная А. Д., Наконечный В. А., Полевьянова П. О., Свирина Е. С., Тучкова А. С., Никитин И. Г. Артериальная гипертензия и ее фармакотерапия в неорганизованной популяции города Москвы. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):43–52. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-43-52

Arterial hypertension and antihypertensive treatment in the unorganized Moscow population

A. V. Melekhov, A. I. Agaeva, V. A. Kuznetsova,
A. A. Dubov, A. D. Nakonechnaya, V. A. Nakonechny,
P. O. Polevyanova, E. S. Svirina, A. S. Tuchkova,
I. G. Nikitin*
Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Alexander V. Melekhov,
Pirogov Russian National Research
Medical University,
10, building 2, room 720, Pistoavaya
street, Moscow, 117997 Russia.
E-mail: avmelekhov@gmail.com

Received 17 April 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Background. The epidemiology of hypertension (HTN) and antihypertensive treatment (AHT) in the Russian Federation was repeatedly estimated in epidemiology trials with various methodology, but situation in Moscow region has not been fully explored. **Objective.** To examine the rate, age and gender features of HTN and AHT in unorganized Moscow cohort. **Design and methods.** 532 participants older than 16 years old were interviewed in Moscow park after signing informed consent. Information about sex, age, rate of diagnosed HTN, AHT and its effectiveness was collected based on a questionnaire. Arterial blood pressure (BP) was measured consequently three times. **Results.** Median and interquartile range of participants age was 57 (38–66) years, 71,1 % were women. Women were significantly older than men (59 (46–67) and 48 (31–61) years respectively, $p = 0,0001$). 42,7% reported previously diagnosed HTN, 62,5% received AHT. 79,7% participants receiving AHT (49,8% HTN patients) considered it effective. Home BP self-monitoring was performed by 43,7% respondents (sex- and age-adjusted rates). While measured, 29,7% participants had optimal BP level, 22,6% — normal and 15,2% — high normal. BP > 140 and/or 90 mm Hg was measured in 32,6% of participants (rates are sex and age adjusted). BP > 140 / 90 mm Hg at assessment was found in 48,8% HTN patients and 16,4% participants without previously diagnosed HTN (8,7% in entire studied cohort). There were no significant differences in the rate increased BP level at assessment and in HTN patients who received AHT or not (49,5 and 46,9%). HTN rate was 39,6% in participants who considered their AHT effective, and 75,5% — ineffective, $p < 0,0001$. 63,4% participants taking AHT could specify the drugs (65,3% received monotherapy, 27,1% — 2 drugs and 7,6% — 3 drugs; fixed combinations received 17%). BP levels and HTN did not differ in HTN patients who received one or more drugs. **Conclusions.** In unorganized Moscow cohort age and gender adjusted rate of HTN at BP measurement was 32,6%. In 8,7% participants high BP was detected at first time. Only 62,5% patients with previously diagnosed HTN received AHT. 39,6% participants who considered AHT effective demonstrate high BP at assessment. AHT was not associated with the lower HTN rate or BP level, which may be attributed to excessive use of monotherapy and insufficient application of fixed combinations.

* All authors contributed equally to the work.

Key words: hypertension, prehypertension, antihypertensive treatment, blood pressure

For citation: Melekhov AV, Agaeva AI, Kuznetsova VA, Dubov AA, Nakonechnaya AD, Nakonechny VA, Polevyanova PO, Svirina ES, Tsuchkova AS, Nikitin IG. Arterial hypertension and antihypertensive treatment in the unorganized Moscow population. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):43–52. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-43-52

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных медико-социальных проблем во всем мире. В РФ в 2014 году вклад ССЗ в общую смертность составил 50,1 % (на фоне снижения общей смертности с 2003 года на 20,7 %). Важной особенностью структуры смертности в Российской Федерации являются более высокая смертность мужчин (выше, чем смертность женщин, в 1,8 раза — за счет более широкого распространения повышенного уровня артериального давления (АД) и курения), прежде всего, трудоспособного возраста, а также высокая вариабельность показателей смертности по регионам [1, 2].

Эпидемиология артериальной гипертензии (АГ) и особенности ее лечения в Российской Федерации неоднократно оценивались в ходе исследований с различной методологией и в различных когортах, что объясняет отличия полученных показателей [1, 3–12]. Ситуация в Московском регионе изучена недостаточно.

По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» РФ (НМИЦ ПМ), в Российской Федерации за период с 2003 по 2013 годы распространенность повышенного АД у женщин снизилась с 36,7 до 29,2 %, а у мужчин увеличилась с 33,7 до 41,9 %, то есть на 24,3 % [1].

В 2006 году были опубликованы результаты целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», в которой были проанализированы случайные репрезентативные гнездовые выборки из неорганизованного населения. Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди городского населения Центрального федерального округа (включавшего Москву, $n = 9681$) 15–75 лет и старше составила $36,5 \pm 0,4\%$, $34,7 \pm 0,9\%$ среди мужчин и $39,0 \pm 0,6\%$ среди женщин. Осведомленность о наличии заболевания составила $84,9 \pm 1,6\%$, $83,6 \pm 2,2\%$ среди мужчин и $87,0 \pm 1,7\%$ среди женщин; доля принимающих антигипертензивную терапию (АГТ) среди лиц с АГ оказалась равной $66,7 \pm 1,7\%$, $61,1 \pm 2,5\%$ мужчин и $74,8 \pm 2,1\%$ женщин; доля эффективно лечатся от всех, получающих АГТ, — $18,1 \pm 3,6\%$, $17,7 \pm 4,9\%$ мужчин и $18,2 \pm 2,8\%$ женщин.

По данным этого исследования, частота применения различных классов антигипертензивных

препаратов в 7 федеральных округах Российской Федерации распределилась следующим образом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — 70,7 %, диуретики — 45,9 %, бета-блокаторы — 26,5 %, антагонисты кальция — 17,7 %, альфа-блокаторы, препараты центрального действия и сартаны — 1,6 % [4].

В исследовании ЭПОХА-АГ в 2002 и 2007 годах в каждом из случайно отобранных 9 субъектов Российской Федерации (Московский регион не изучался) с помощью пошаговой рандомизации была создана выборка лечебно-профилактических учреждений, в которых респонденты активно осматривались врачами амбулаторно-поликлинического звена. Оказалось, что значения артериального давления (АД) при измерении в 2002 году относились к оптимальным у 46,6 % обследованных, к предгипертензии — у 13,7 %, к АГ — у 36,7 %. В 2007 году эти показатели статистически значимо отличались: 43,6, 16,9 и 34 % соответственно [5].

В исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭСССЕ-РФ, 2012–2013 годы)» использовалась систематическая, стратифицированная, многоступенчатая, случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений в 13 регионах России (кроме Московского) по методу Киша. Стандартизованные по возрасту эпидемиологические показатели оказались следующими: распространенность АГ — 44 % (мужчины — 48,2 %, женщины — 40,8 %), осведомленность о наличии заболевания — 73,1 % (мужчины — 67,6 %, женщины — 78,9 %), прием АГТ — 50,5 % всех лиц с АГ (мужчины — 39,5 %, женщины — 60,9 %), эффективность АГТ — 49,2 % от числа обследуемых, ее принимающих (мужчины — 41,4 %, женщины — 53,5 %). Домашний самоконтроль АД проводили 22,7 % (мужчины — 14,4 %, женщины — 22,7 %) от всех больных АГ. При этом показатели распространенности АГ, осведомленности, приема АГТ и домашнего самоконтроля увеличивались с возрастом (последний показатель менее заметно), а эффективность АГТ снижалась.

Кроме того, было показано, что среди получающих АГТ более половины принимали ИАПФ, около трети — бета-блокаторы, чуть меньше — диуретики, антагонисты кальция — 18,8 % и антагонисты рецепторов ангиотензина II — 14,2 % [6].

При измерении АД выявлено, что его значения относились к оптимальным у 23,4% обследованных, к нормальным — у 20,1%, к высоким нормальным — у 14,9%, к АГ — у 41,6%. Для мужчин эти значения оказались равными 12,2, 21,9, 19,1 и 46,6%, а для женщин — 32,0, 18,7, 11,5, 37,7% соответственно. Таким образом, предгипертензия была выявлена у трети обследованных жителей Российской Федерации в возрасте 25–64 лет со значимо более высокой распространенностью среди мужчин. С увеличением возраста распространенность предгипертензии снижалась, а распространенность АГ нарастала [7].

Схожие результаты были получены и в менее масштабном исследовании (НИКА, $n = 170$), проведенном в Курске: предгипертензия была выявлена у 35% обследованных (у 37,9% мужчин и 32,8% женщин) [10].

Современные коммуникационные технологии позволяют получать интересные эпидемиологические сведения с помощью интернет-опросов. Однако, поскольку они охватывают специфическую аудиторию, невозможна верификация ответов, репрезентативность полученных данных нуждается в уточнении [12].

Дополнительным параметром социально-гигиенического мониторинга является патологическая пораженность, отражающая частоту выявления хронических болезней и функциональных отклонений, находящихся вне обострения, у пациентов, не находящихся на лечении в лечебно-профилактических учреждениях, которую устанавливают при медицинских осмотрах небольших выборок научными коллективами. Этот показатель помогает уточнить уровни и структуру заболеваемости населения, распространенность и особенности функциональных отклонений, оценить потенциальную востребованность медицинских технологий и разрабатывать не только лечебно-диагностические, но и профилактические мероприятия [13].

Целью исследования стало изучение половозрастных особенностей АГ и ее фармакотерапии в неорганизованной популяции города Москвы, сопоставление осведомленности пациентов с результатами измерения АД.

Материалы и методы

Исследование проводилось в неорганизованной популяции города Москвы. На площадке в городском парке гражданам предлагалось пройти бесплатное короткое обследование (стихийная выборка). Все участники исследования после ознакомления с информационным листком подписали бланк информированного согласия на участие в исследовании,

анкетирование, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также хранение и обработку полученной информации в научных целях. Таким образом было обследовано 532 участника старше 16 лет. Принимая во внимание, что численность населения города Москвы (Росстат, 2017 год) составляет 12 615 882 человек, такой размер выборки позволил снизить расчетные значения доверительного интервала (ошибки выборки) до 4,25% при доверительной вероятности 95%, что говорит о ее достаточном объеме. В этих расчетах ожидаемая доля признака, при которой достигается максимальная ошибка, была принята 50%.

Сбор данных о факторах сердечно-сосудистого риска проводился в ходе интервью участника исследователем. В индивидуальную регистрационную карту заносили информацию о поле и возрасте участников, наличии АГ, АГТ, ее особенностях и эффективности (достижение целевых значений АД при самостоятельных измерениях дома большую часть времени). Осведомленность о наличии АГ рассчитывалась как доля пациентов, знающих о наличии у себя этого заболевания от всех знающих и тех, у кого при осмотре было выявлено АД > 140 и/или 90 мм рт. ст.

Измерение АД производилось с помощью автоматического тонометра OMRON M2 Classic с универсальной манжетой (Япония), в положении сидя, после отдыха в течение 5 минут. АД измеряли на правой и левой руке, через 10 минут повторное измерение на той руке, где давление при первом измерении было наибольшим. В дальнейшем из этих трех измерений рассчитывали среднее значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Категория, к которой относили полученные результаты (оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД, АГ), определялась в соответствии с профильными рекомендациями [14, 15]. Частота и ритмичность пульса оценивались пальпаторно в течение минуты.

При выявлении неправильного ритма сердца или значений АД, превышающих нормальные, внимание участника особо обращали на эти факты и сообщали о необходимости дальнейшего контроля за АД и врачебной консультации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 методами непараметрической статистики: для сравнения двух независимых величин применяли критерий Манна–Уитни ($p_{\text{МУ}}$), для категориальных переменных — критерий хи-квадрат (p_{χ^2}). Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха.

Для нивелирования систематической ошибки (преобладание в выборке пожилых женщин), свя-

занной с особенностями набора участников, данные были стандартизованы по полу и возрасту: анализ проводился в подгруппах обследованных, выделенных по десятилетиям возраста для каждого пола, с последующим вычислением средних значений. Подгруппы 16–19 и 20–29 лет, а также 70–79 и 80–89 лет были объединены из-за небольшого количества наблюдений.

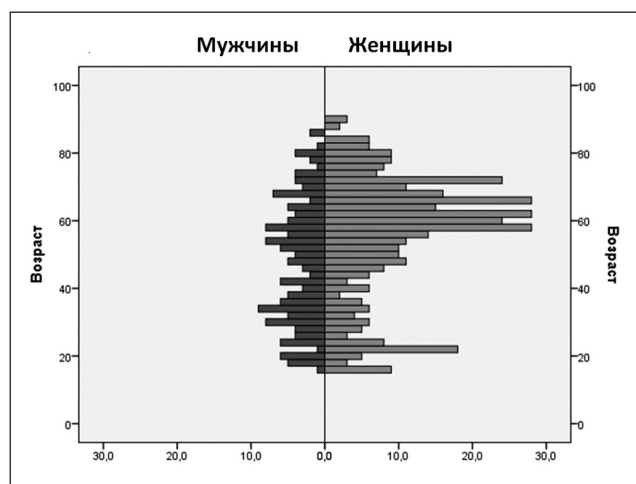
Результаты

Возраст обследованных составил 57 (38–66) лет, в выборке преобладали женщины (71,1 %) (рис. 1). Женщины оказались статистически значимо старше мужчин (59 (46–67) и 48 (31–61) лет соответственно, $p_{\text{МУ}} = 0,0001$).

Среди опрошенных 47,4 % сообщили о наличии АГ, половых отличий по этому показателю не выявлено. Более часто о наличии АГ сообщали участники в возрасте, превышающем медиану, в сравнении с более молодыми (70,9 и 25,2 %, $p_{\chi^2} = 0,0001$).

73,8 % пациентов с АГ указали, что принимают АГТ; чаще женщины, чем мужчины (78,4 и 61,2 %, $p_{\chi^2} = 0,009$), и участники в возрасте, превышающем медиану возраста (83 и 48,5 %, $p_{\chi^2} = 0,0001$).

Рисунок 1. Распределение обследованных по полу и возрасту



Положительный эффект от АГТ (достижение целевых значений АД при самостоятельных домашних измерениях) отмечали 73,1 % от получающих АГТ, или 54 % пациентов с АГ. Этот параметр у мужчин и женщин, а также в возрастных подгруппах статистически значимо не отличался.

Самостоятельно в домашних условиях АД измеряли 48,4 % опрошенных; 26 % считавших, что у них нет АГ, и 73 % больных АГ ($p_{\chi^2} < 0,0001$); 36,4 % не получающих АГТ и 86 % получающих АГТ ($p_{\chi^2} < 0,0001$); 83,7 % считавших АГТ неэффективной и 87,5 % — эффективной (отличия ста-

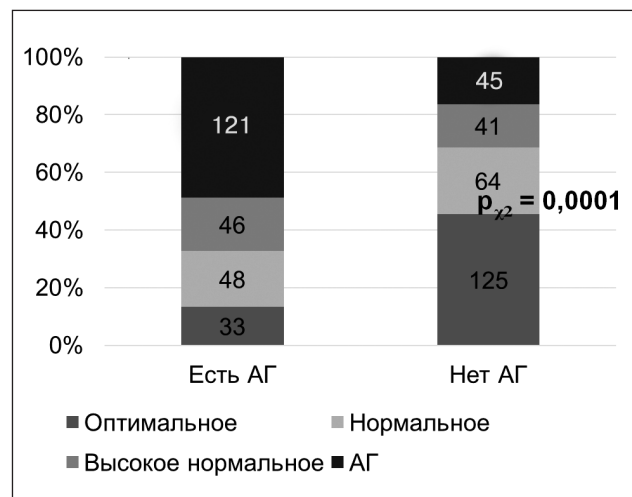
тистически не значимы). Самоконтролем АД чаще занимались женщины, чем мужчины (52,6 и 37,7 % соответственно, $p_{\chi^2} = 0,001$), и участники в возрасте, превышающем медиану возраста, в сравнении с более молодыми (31,0 и 66,2 %, $p_{\chi^2} = 0,0001$).

При измерении АД исследователем лишь у 30 % обследованных выявлены значения, относящиеся к оптимальным, у 21 % — нормальные и 17 % — высокие нормальные. У 32 % обследованных зафиксировано АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. Значения САД и ДАД оказались выше у мужчин, чем у женщин (132 (121–144) / 83 (76–91) и 122 (110–138) / 80 (73–87) мм рт. ст. соответственно, $p_{\text{МУ}} = 0,0001$ для обоих показателей) и у более старших участников (134 (120–147)/82 (75–90) и 119 (110–132)/80 (72–85) мм рт. ст. соответственно, $p_{\text{МУ}} = 0,0001$ для обоих показателей).

Количество участников, у которых АГ была выявлена впервые, доли участников, самостоятельно измеряющих АД в домашних условиях, с известной АГ, получающих АГТ и считающих ее эффективной, а также с различными значениями АД, в половозрастных подгруппах обследованной выборки и усредненные значения представлены в таблице.

Значения АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. были зафиксированы у 48,8 % участников, сообщивших о наличии АГ. У 16,4 % участников, указавших на отсутствие АГ (8,5 % обследованных), значения АД, превышающие нормальные, были выявлены впервые (рис. 2). Таким образом, осведомленность обследованных составила 84,6 %; у женщин этот показатель оказался ожидаемо выше, чем у мужчин (90,1 и 72,5 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,0001$), как и у участников старше медианы возраста (71,6 и 91,1 % соответственно, $p_{\chi^2} < 0,0001$).

Рисунок 2. Категории артериального давления у участников, сообщивших о наличии и отсутствии артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия. Числами обозначено абсолютное количество участников.

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ,
ДАННЫЕ ОПРОСА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ
ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ИЗУЧЕННОЙ КОГОРТЫ**

Показатель		Пол	Возрастная группа, лет						Средняя частота	
			16–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–89		
Данные анкетирования	Сообщили о наличии АГ (% от опрошенных)	Мужчины	22,6	16,7	45,0	53,1	68,2	77,8	47,2	42,7
		Женщины	5,8	4,2	25,0	43,8	67,3	83,1	38,2	
	Принимают АГТ (% от больных АГ)	Мужчины	14,3	40,0	33,3	76,5	73,3	78,6	52,7	62,5
		Женщины	66,7	100,0	33,3	62,9	83,3	87,5	72,3	
	Считают, что АГТ эффективна (% от принимающих АГТ)	Мужчины	100,0	50,0	66,7	53,8	81,8	81,8	72,4	79,7
		Женщины	100,0	100,0	100,0	77,3	70,0	74,5	87,0	
АД при измерении	Самостоятельно измеряют АД дома, %	Мужчины	22,6	16,7	30,0	43,8	50,0	78,9	40,3	43,7
		Женщины	15,4	33,3	45,9	44,3	63,6	79,5	47,0	
	Оптимальное АД, %	Мужчины	25,8	20,0	5,3	3,1	13,6	26,3	15,7	29,7
		Женщины	80,0	66,7	40,5	32,1	19,6	23,4	43,7	
	Нормальное АД, %	Мужчины	19,4	36,7	10,5	28,1	22,7	26,3	24,0	22,6
		Женщины	16,0	25,0	29,7	23,1	20,6	13,0	21,2	
	Высокое нормальное АД, %	Мужчины	25,8	16,7	21,1	12,5	18,2	0,0	15,7	15,2
		Женщины	4,0	4,2	18,9	21,8	17,8	20,8	14,6	
	АГ, %	Мужчины	29,0	26,7	63,2	56,3	45,5	47,4	44,7	32,6
		Женщины	0,0	4,2	10,8	23,1	42,1	42,9	20,5	
	Доля осведомленных о наличии АГ, %	Мужчины	63,6	46,2	60,0	77,3	88,2	93,3	71,4	81,6
		Женщины	100,0	100,0	81,8	81,4	90,0	97,0	91,7	
	Впервые выявленная АГ, n	Мужчины	4	7	6	5	2	1	—	—
		Женщины	0	0	2	8	8	2	—	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АГТ — антигипертензивная терапия; АД — артериальное давление.

Частота выявления АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. у обследуемых с АГ, получавших и не получавших АГТ (как и измеренные значения САД и ДАД), статистически значимо не отличалась и составила 49,5 и 46,9% соответственно (рис. 3).

АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. регистрировали чаще у пациентов, считавших АГТ неэффективной, чем у тех, кто считал ее эффективной (75,5 и 39,6% соответственно, $p_{\chi^2} < 0,0001$), и у участников, самостоятельно измеряющих АД дома, в сравнении с лицами, не измеряющими АД в домашних условиях (41,3 и 22,8% соответственно, $p_{\chi^2} = 0,0001$) (рис. 4).

Значения САД и ДАД у участников, считавших АГТ эффективной, оказались статистически значимо более низкими, чем у участников, оценивавших АГТ как неэффективную: 132 (122–142) / 83 (75–89) и 148 (138–159)/89 (82–96) мм рт. ст. соответственно, $p_{\text{МУ}} < 0,001$ для обоих сравнений.

Среди участников, принимавших антигипертензивные препараты, только 63,4% смогли вспомнить названия принимаемых лекарств. Из них 65,3% указали, что получают один антигипертензивный

Рисунок 3. Категории артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, получающих и не получающих антигипертензивную терапию

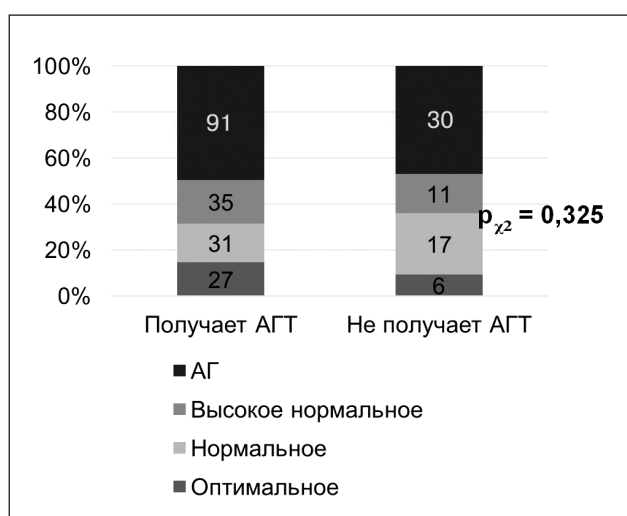
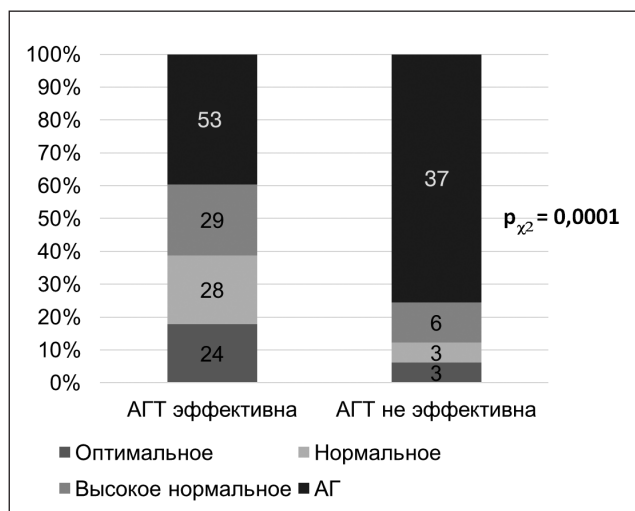


Рисунок 4. Категории артериального давления у участников, считавших получаемую антигипертензивную терапию эффективной и неэффективной

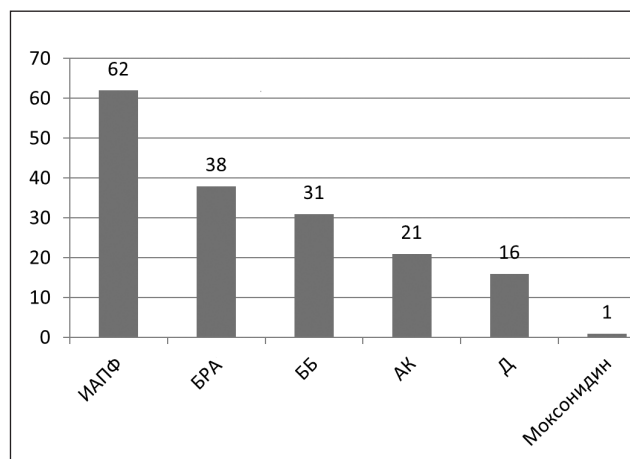


Примечание: АГТ — антигипертензивная терапия; АГ — артериальная гипертензия. Числами обозначено абсолютное количество участников.

препарат, 27,1 % — два препарата и 7,6 % — три препарата; фиксированные комбинации получали лишь 17 % (рис. 5). Количество принимаемых препаратов не отличалось у мужчин и женщин, а также у участников младше и старше медианы возраста, оценивших АГТ как эффективную и неэффективную. В группах участников, получавших моно- или комбинированную терапию, значения САД, ДАД и распределение категорий АД статистически значимо также не отличались. Количество участников, использовавших различные группы антигипертензивных препаратов, представлено на рисунке 6.

Медиана и интерквартильный размах ЧСС у участников составили 76 (68–84) ударов в мину-

Рисунок 6. Количество участников, принимавших различные классы антигипертензивных препаратов



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы к рецепторам ангиотензина II 1-го типа; ББ — бета-блокаторы; АК — антагонисты кальция; Д — диуретики.

ту, этот показатель не был связан с полом, возрастом, наличием АГ и значениями АД при измерении. При этом меньшие значения ЧСС оказались у пациентов с АГ, получающих АГТ, в сравнении с лицами, не принимающими антигипертензивные препараты: 74 (68–82) и 71 (81–90) ударов в минуту соответственно, $p_{\text{МУ}} < 0,005$. Несмотря на небольшое количество участников, принимавших бета-адреноблокаторы, ЧСС у них оказалась меньше, чем у использовавших другие группы препаратов: 72 (67–80) и 78,5 (70–86) ударов в минуту соответственно, $p_{\text{МУ}} < 0,026$. Неправильный ритм сердца выявлен у 5,1 % обследованных.

Рисунок 5. Варианты моно- и комбинированной антигипертензивной терапии



Примечание: Указано абсолютное количество участников и доля от всех указавших названия принимаемых препаратов.

Обсуждение

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Особенность набора участников исследования (расположение площадки в городском парке, обследование «по обращаемости») ограничила выборку активной частью населения и исключила тяжелобольных и маломобильных. Преобладание в выборке пожилых женщин может быть объяснено особенностями российской демографии лишь частично, это могло быть вызвано их большей склонностью к участию в исследовании или меньшей занятостью, чем у мужчин работоспособного возраста. Сбор информации со слов обследуемых также несколько снизил ее достоверность.

Измерение АД (несмотря на 5-минутный отдых пациента и трехкратное его повторение) происходило одномоментно, что не позволяет диагностировать АГ как нозологическую форму.

Тем не менее усредненные по полу и возрасту частоты выявления значений АД, относящихся к разным категориям, оказались в целом сопоставимы со значениями, полученными в ходе исследований ЭПОХА-АГ и ЭССЕ-РФ. В изученной когорте оказалась достаточно высокой частота впервые выявленной АГ (8,5%) и предгипертензии (19,7%).

При изучении распределения категорий АД в различных возрастных группах обследованных видно, что у мужчин частота выявления АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. стартует с 29% в возрасте 16–29 лет, резко возрастает в возрасте 40–49 лет (63,2%) и несколько снижается в дальнейшем, оставаясь достаточно высокой (средняя частота 44,7%). Средняя частота выявления предгипертензии у мужчин также была высокой (39,7%) и имела тенденцию к убыванию с возрастом. У женщин АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. фиксировали, начиная с более старшего, чем у мужчин, возраста, частота выявления АГ увеличивается двукратно каждую декаду, с 4,2% в 30–39 лет до 42,1% в 60–69 лет (средняя частота 20,5%). Средняя частота выявления предгипертензии у женщин составила 35,8% и характеризовалась менее отчетливым возрастающим трендом.

Отсутствие значимого увеличения частоты АГ у наиболее пожилых мужчин можно объяснить тем, что наличие у них сердечно-сосудистого заболевания в значительной мере снижало продолжительность и качество жизни, резко уменьшая их шанс на участие в нашей исследовательской программе.

Сопоставление данных об осведомленности участников исследования о наличии у них АГ, приеме антигипертензивных препаратов и их эффективности с точки зрения обследуемого с объективными сведениями, полученными при измерении АД, позво-

ляет наглядно продемонстрировать несоответствие между представлениями пациентов о состоянии их здоровья, эффективности принимаемых ими антигипертензивных средств и реальным положением вещей: несмотря на более низкие значения АД у пациентов, считавших лечение эффективным, АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. зафиксировано у 39,6%, а предгипертензия — у 42,5%.

Пессимистичной находкой исследования стало отсутствие связи между приемом антигипертензивных препаратов пациентами и значениями измеренного АД и распределением его категорий. У больных АГ, получавших АГТ, частота выявления АД выше нормальных значений составила 49,5%, а предгипертензии — 35,8%. Для пациентов, не получающих антигипертензивные препараты, эти значения составили 46,9 и 43,8% соответственно. Эти данные свидетельствуют о недостаточной эффективности медикаментозного контроля над гипертензией, которую, в частности, можно объяснить высокой частотой монотерапии и недостаточным использованием фиксированных комбинаций антигипертензивных средств. Надо отметить, что у обследованных не обнаружено связи между количеством принимаемых антигипертензивных препаратов и значениями АД или распределением его категорий. Сведения об используемых антигипертензивных лекарствах смогли предоставить только 63,4% участников, указавших, что принимают АГТ, что не только характеризует их низкую вовлеченность в процесс лечения, но и уменьшило размер выборки, на которой были изучены особенности фармакотерапии.

Обследованная выборка активной московской популяции также характеризовалась высокой частотой домашнего самоконтроля АД (48,4% или 73% пациентов с АГ), высокой «популярностью» сартанов (второе место по частоте применения).

Заключение

При обследовании неорганизованной популяции города Москвы стандартизованная по полу и возрасту частота выявления АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. составила 32,6%. У 8,5% обследованных значения АД, превышающие нормальные, зафиксированы впервые. У обследованных с АГ, получавших и не получавших АГТ, частота выявления высокого АД статистически значимо не отличалась (49,5 и 46,9%); у участников, считавших получаемую АГТ эффективной, она составила 39,6%. Неудовлетворительные результаты лечения могут быть связаны с высокой частотой монотерапии и редким использованием фиксированных комбинаций.

Благодарности / Acknowledgement

Благодарим за помощь в проведении исследования администрацию ГАУК города Москвы МГС «Эрмитаж». / We express our gratitude to the administration of the Moscow State Autonomic Institution of Culture “Ermitage”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевт. арх.* 2017;89(1):5–13. [Boytsov SA, Deyev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors of noninfectious diseases in Russia: features, dynamics, forecast. *Ther Arch.* 2017;89(1):5–13. In Russian].
2. Здравоохранение в России, статистический сборник. 2017. Москва. 21 с. [Health care in Russia, statistical compendium. 2017. Moscow. 21 p. In Russian].
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гагагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2014;13(6):4–11. [Muromtseva GA, Koncevaia AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. Prevalence of risk factors of noninfectious diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the research ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014;13(6):4–11. In Russian].
4. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Росс. кардиол. журн.* 2006;(4):45–50. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2006-4-45-50>. [Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology.* 2006;(4):45–50. In Russian].
5. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007). *Клин. мед.* 2013;5(2):38–46. [Fomin IV, Badin YuV, Polyakov DS, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT et al. Prehypertension: what is the prevalence of this condition of a cardiovascular system in citizens of the European part of Russia (these researches EPOHA-AG, 2002–2007). *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2013;5(2):38–46. In Russian].
6. 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. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2014;13(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>. [Boytsov SA, Balanova YA, 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 ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4–14. In Russian].
7. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия.* 2017;23(3):243–252. [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deyev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (on materials of the research ESSE-RF). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(3):243–252. In Russian].
8. Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Муромцева Г. А. и др. от имени исследователей ЭССЕ-РФ. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2018;17(4):53–60. [Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YA, Deyev AD, Imayeva AE, Muromtseva GA et al. on behalf of researchers of the ESSE-RF. What factors influence of arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):53–60. In Russian].
9. Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П., Барбараш О. Л. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертензии: мифы и реальность. *Системные гипертензии.* 2018;15(1):63–67. doi:10.26442/2075-082X_15.1.63-67 [Krivoshepova KE, Tsygankova DP, Barbarash OL. Prevalence, awareness and adherence to treatment of arterial hypertension: myths and reality. *Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2018;15(1):63–67. In Russian].
10. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Харченко А. В., Михин В. П., Конради А. О. и др. Предгипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у жителей города Курска. *Артериальная гипертензия.* 2012;18(6):523–530. [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Harchenko AV, Mihin VP, Konradi AO et al. Prehypertension and cardiovascular risk factors in Kursk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2012;18(6):523–530. In Russian].
11. Правкина Е. А., Никулина Н. Н., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. *Клин. мед.* 2015;93(9):36–42. [Pravkina EA, Nikulina NN, Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Vorob'ev AN, Zagrebel'ny AV et al. The quality of examination of patients with arterial hypertension based at outpatient facilities. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2015;93(9): 36–42. In Russian].
12. Семенова О. Н., Наумова Е. А., Булаева Ю. В. Распространенность артериальной гипертензии и приверженность к ее лечению среди широкой аудитории социальных сетей: результаты интернет-опроса. *Кардиология: новости мнения, обучение.* 2019;7(1):15–23. doi:10.24411/2309-1908-2019-11002 [Semenova ON, Naumova EA, Bulaeva Yu V. The prevalence of hypertension and adherence to its treatment among a wide audience of social networks: results from the internet survey. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie. = Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(1):15–23. doi:110.24411/2309-1908-2019-11002. In Russian].
13. Бабенко А. И., Томчук А. Л., Бравве Ю. И., Бабенко Е. А., Никифоров Д. Б. Социально-гигиеническая оценка патологической пораженности населения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2012;5:6–9. [Babenko AI, Tomtchuk AL, Bravve YuI, Babenko YeA, Nikiforov DB. The social hygienic assessment of pathological affectedness of population. *Problemy Sotsialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny = Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine.* 2012;5:6–9. In Russian].
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вест-*

ник. 2015;10(1):5–30. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Kardiologicheskii Vestnik = Cardiology Bulletin. 2015;10(1):5–30. In Russian].

15. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

Информация об авторах

Мелехов Александр Всеволодович — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Агаева Анастасия Исмаиловна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Кузнецова Вероника Андреевна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Дубов Александр Александрович — студент ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Наконечная Анна Дмитриевна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Наконечный Владислав Александрович — студент ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Полевянова Полина Олеговна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Свирина Елизавета Сергеевна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Тучкова Анастасия Сергеевна — студентка ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Author information

Aleksander V. Melekhov, MD, PhD, Associate Professor, Internal Diseases Department № 2, Pirogov Russian National Research Medical University;

Anastasiya I. Agaeva, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Veronika A. Kuznetsova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Aleksandr A. Dubov, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Anna D. Nakonechnaya, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Vladislav A. Nakonechny, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Polina O. Polevyanova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Elizaveta S. Svirina, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Anastasiya S. Tuchkova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University;

Igor G. Nikitin, MD, PhD, Professor, Head, Internal Diseases Department № 2, Pirogov Russian National Research Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61.12-008:618

Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении

В. В. Вакарева¹, М. В. Авдеева^{1,2}, Л. В. Щеглова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Вакарева Виктория Викторовна,
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ»
Минздрава России,
ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 194100.
Тел.: 8(812)275–73–90.
E-mail: barbora83@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
26.05.19 и принята к печати 29.01.20.*

Резюме

Цель исследования — изучить взаимосвязь гемодинамических, гормональных и метаболических изменений с повышением артериального давления (АД) у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). **Материалы и методы.** Обследовано 80 женщин в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст $32,3 \pm 3,6$ года). Все пациентки проходили ЭКО в центре репродуктивных технологий СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Суточное мониторирование АД проводилось дважды: перед индукцией суперовуляции при ЭКО и в первые сутки после данной манипуляции. **Результаты.** После индукции суперовуляции у 52,5 % женщин произошло повышение среднесуточного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., а у 13,8 % — повышение средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. У женщин с исходно повышенным среднесуточным АД относительный риск его дальнейшего повышения в первые сутки после индукции суперовуляции составил 1,46 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,79–2,68) по сравнению с женщинами, имевшими нормальный профиль среднесуточного АД. У женщин с исходно повышенным средненочным АД относительный риск его дальнейшего подъема после индукции суперовуляции составил 1,16 (95 % ДИ 1,06–1,27). Повышение уровня АД после индукции суперовуляции может быть связано с возрастом, женским фактором бесплодия, наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменением метаболического профиля (повышение уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, снижение уровня тиреотропного гормона), нарушениями сердечного ритма, эпизодами апноэ/гипопноэ во сне, повышением частоты сердечных сокращений, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. **Заключение.** В связи с неблагоприятным влиянием индукции суперовуляции на суточный профиль АД в период планирования экстракорпорального оплодотворения необходимо выявлять и модифицировать факторы риска повышения АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Женщины с гипертензивной реакцией, наблюдавшейся после индукции суперовуляции, нуждаются в динамическом контроле АД для определения терапевтической тактики.

Ключевые слова: здоровье женщин, артериальная гипертензия, индукция суперовуляции, экстракорпоральное оплодотворение, артериальная гипертензия у женщин

Для цитирования: Вакарева В. В., Авдеева М. В., Щеглова Л. В. Предикторы повышения артериального давления у женщин после индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):53–63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-53-63

Predictors of increased blood pressure in women after induction of superovulation for extracorporeal fertilization

V. V. Vakareva¹, M. V. Avdeeva^{1,2}, L. V. Shcheglova¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Victoria V. Vakareva,
St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya street, St Petersburg,
194100 Russia.
Phone: 8(812)275–73–90.
E-mail: barbora83@mail.ru

Received 26 May 2019;
accepted 29 January 2020.

Abstract

Objective is to study the relationship of hemodynamic, hormonal and metabolic changes with increased blood pressure (BP) in women after the induction of superovulation for extracorporeal fertilization (ECF). **Design and methods.** We examined 80 women aged from 25 to 38 years (mean age $32,3 \pm 3,6$ years). All patients underwent ECF at the Center for Reproductive Technologies of the St Petersburg Mariinsky Hospital. Daily monitoring of BP was carried out twice: before the induction of superovulation for ECF and on the first day after this manipulation. **Results.** After induction of superovulation, an increase in average daily BP $\geq 135/85$ mm Hg occurred in 52,5% of women and an increase in average night BP $\geq 120/70$ mm Hg was registered in 13,8%. In women with initially increased average daily BP, the relative risk of its further increase on the first day after induction of superovulation was 1,46 (95% confidence interval (CI) 0,79–2,68) compared with women who had normal average daily BP. In women with initially elevated average nightly BP, the relative risk of its further increase after induction of superovulation was 1,16 (95% CI 1,06–1,27). An increase of BP after induction of superovulation may be associated with age, female factor infertility, the presence of chronic diseases of the genitourinary system in past, changes in the metabolic profile (increase in total cholesterol, urea, creatinine, glucose, estradiol; decreased thyroid-stimulating hormone level), heart rhythm disturbances, episodes of apnea/hypopnea during sleep, increase in heart rate, increased sympathetic activity. **Conclusions.** Induction of superovulation during in vitro fertilization has an adverse effect on the circadian BP profile. While planning in vitro fertilization, the risk factors for BP increase should be identified and modified. This will help to avoid adverse cardiovascular reactions associated with the procedure. Women with the hypertensive reaction after the induction of superovulation require dynamic BP monitoring.

Key words: women's health, hypertension, induction of superovulation, extracorporeal fertilization, arterial hypertension in women

For citation: Vakareva VV, Avdeeva MV, Shcheglova LV. Predictors of increased blood pressure in women after induction of superovulation for extracorporeal fertilization. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):53–63. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-53-63

Введение

Во всем мире около 186 миллионов человек страдают бесплодием, при этом частота бесплодного брака составляет 15–17% и имеет тенденцию к росту [1, 2]. В России насчитывается около 5 миллионов бесплодных семей, а каждая пятая женщина репродуктивного возраста не в состоянии родить ребенка [3].

Неспособность к зачатию связана с сердечно-сосудистым риском, поскольку у многих нефертильных женщин имеются метаболические нарушения, а также некоторые виды бесплодия, которые потенциально повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [4–6]. Использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) предоставляет уникальную возможность реализовать функцию деторождения практически при всех формах женского и многих формах мужского бесплодия. Однако гормональная терапия бесплодия может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у субфертильных и нефертильных женщин [7]. В частности, известно, что применение вспомогательных репродуктивных технологий и гормональных схем для лечения бесплодия способствует более частому развитию артериальной гипертензии (АГ) во время беременности, гестационного сахарного диабета, эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с естественным зачатием [8–11]. Так, систематический обзор 50 когортных исследований, охватывающий 161370 беременных с ЭКО и 2280241 беременных без ЭКО, показал, что применение вспомогательных репродуктивных технологий на 30% увеличивает риск развития гестационной АГ (отношение рисков (ОР) = 1,31; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,04–1,62), и на 31% — риск гестационного сахарного диабета (ОР = 1,31; 95% ДИ 1,13–1,53) [12]. В другом систематическом обзоре проанализировано 47 исследований и также показано, что ЭКО повышает риск гестационной гипертензии и преэклампсии [8]. Получены данные о том, что после применения вспомогательных репродуктивных технологий отмечается тенденция к более высокому риску развития инсульта (ОР = 1,25; 95% ДИ 0,96–1,63) [13]. Другое исследование опровергло наличие связи между гормональной терапией бесплодия и сердечно-сосудистыми событиями [14]. Недавние исследования показали, что неэффективность терапии бесплодия связана с повышенным риском долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а эти женщины нуждаются в динамическом наблюдении [15]. Вместе с тем небольшое количество исследований и их высокая гетерогенность не позволяют сделать окончательных выводов о безопасности

вспомогательных репродуктивных технологий для сердечно-сосудистой системы. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Цель исследования — изучить взаимосвязь гемодинамических, гормональных и метаболических изменений с повышением артериального давления (АД) у женщин после индукции суперовуляции при ЭКО.

Материалы и методы

Обследовано 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст $32,3 \pm 3,6$ года), которые проходили процедуру ЭКО в центре репродуктивных технологий СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (протокол № 4/2 от 15.05.2012). Все обследованные женщины знакомы с протоколом исследования и подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, подходящий для проведения процедуры ЭКО (от 18 до 43 лет), первичное или вторичное женское/мужское бесплодие в анамнезе, отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: отказ от участия в исследовании, нерепродуктивный возраст, обострение хронических заболеваний, наличие противопоказаний к процедуре ЭКО. В исследование не включались женщины, имеющие в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также гормональные нарушения.

У 37,5% женщин причиной бесплодия являлся мужской фактор, у 21,3% — женский фактор, в 41,3% случаев причиной бесплодия явился смешанный фактор, то есть мужской и женский (табл. 1). У 76,3% женщин в анамнезе имелись хронические заболевания мочеполовой системы, отягощающие акушерско-гинекологический анамнез.

Женщины, включенные в исследование, обследовались дважды: 1) непосредственно перед проведением индукции суперовуляции при ЭКО; 2) в первые сутки после проведения индукции суперовуляции при ЭКО.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Клинико-лабораторное обследование включало: исследование общего и биохимического анализа крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза, общий холестерин), а также гормональные исследования с определением уровня

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

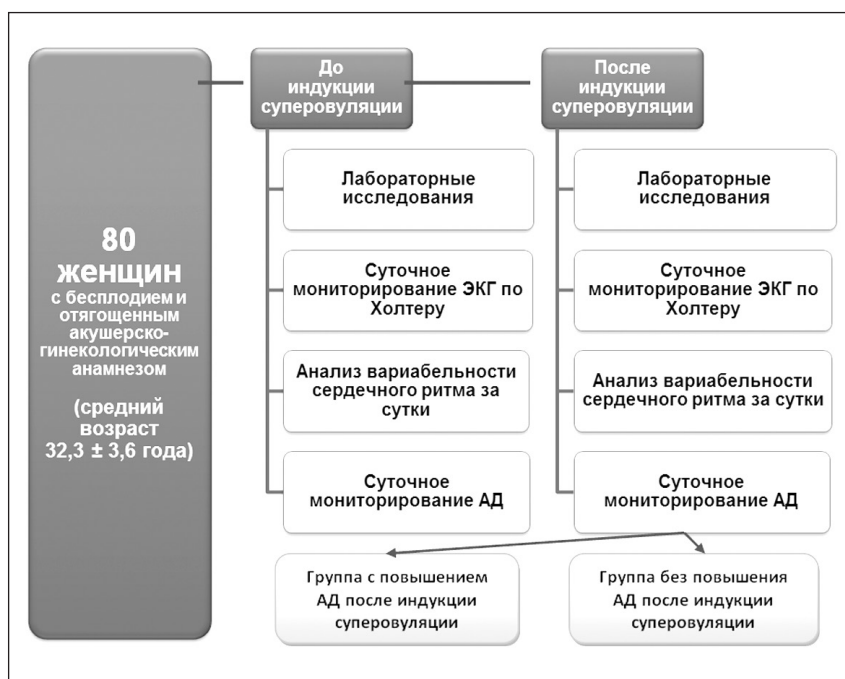
Параметр	Абс.	%
Женский фактор бесплодия	17	21,3
Мужской фактор бесплодия	30	37,5
Смешанный фактор бесплодия	33	41,3
Тубэктомия в анамнезе	20	25,0
Полипы эндометрия в анамнезе	6	7,5
Хламидиоз в анамнезе	17	21,3
Микоплазмоз в анамнезе	4	5,0
Уреаплазмоз в анамнезе	2	2,5
Хронический пиелонефрит в анамнезе	6	7,5
Хронический цистит в анамнезе	2	2,5
Хронический эндометрит в анамнезе	6	7,5
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	0	0,0

тиреотропного гормона и эстрадиола до и после стимуляции суперовуляции. Забор венозной крови для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак. Определение концентрации общего холестерина, АСТ, АЛТ, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка проводили на биохимическом анализаторе Architect с 8000 (Abbot, США). Определение концентрации эстрадиола проводили на иммунохимическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов «Алкор-Био» (СПб, Россия). Определение концентрации тиреотропного гормона проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i 2000 (Abbot, США).

Клинико-инструментальное обследование включало: суточное мониторирование электрокардиограммы (с анализом вариабельности сердечного ритма, индекса апноэ/гипопноэ); суточное мониторирование АД. Обследование проводилось дважды — до и после стимуляции суперовуляции.

Суточное мониторирование АД и электрокардиограммы проводилось с помощью носимого монитора «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург). Интервал между измерениями АД составлял 15 минут в период бодрствования и 30 минут во время сна [16]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: ЭКГ — электрокардиограмма; АД — артериальное давление.

общества по АГ (2018) критериями повышенного АД по результатам суточного мониторирования АД являлись следующие показатели: среднедневной уровень АД $\geq 135/85$ мм рт. ст.; средненочной уровень АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. [17].

Согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии на основании результатов суточного мониторирования ЭКГ оценивали показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма и временные показатели анализа вариабельности сердечного ритма.

Всем пациенткам проведено кардиореспираторное мониторирование. Определялся индекс апноэ/гипопноэ. Проводилась оценка тяжести по индексу апноэ/гипопноэ — легкое течение: от 5 до 14 эпизодов в час; течение средней тяжести: от 15 до 30 эпизодов в час; тяжелое течение: более 30 эпизодов в час. Стимуляцию суперовуляции проводили по схеме согласно протоколам, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 107н от 30 августа 2012 года «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm \sigma$) или ДИ. Категориальные переменные представлены в виде частоты выявления и/или в виде долей в процентах. Расчет статистических показателей проводился в пакете прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Оценка соответствия выборки закону нормального распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка. Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка связей между двумя количественными признаками проводилась с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона (r). Оценка связей между двумя качественными признаками проводилась с помощью критерия χ^2 . Для выявления связи между несколькими признаками проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных. В модель множественной регрессии включались факторы со значимым коэффициентом регрессии В ($p < 0,05$).

Для определения относительного риска повышения АД пациентки разделялись на 2 группы: с повышением АД после индукции суперовуляции, без повышения АД после индукции суперовуляции. Методом четырехпольной таблицы рассчитывался

ОР неблагоприятного события, в качестве которого выступало повышение АД после индукции суперовуляции:

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где: а — фактор риска есть, неблагоприятный исход есть; b — фактора риска нет, неблагоприятный исход есть; с — фактор риска есть, неблагоприятного исхода нет; d — фактора риска нет, неблагоприятного исхода нет.

Результаты

Исходно в исследование не включались женщины с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако по данным суточного мониторирования АД до индукции суперовуляции среднедневной уровень АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. зарегистрирован у 5,0% женщин ($n = 4$). Это позволило сделать вывод, что 5,0% женщин до проведения ЭКО не знали о существовании у них АГ. Пациентки с впервые зарегистрированным повышением АД были проконсультированы кардиологом, однако показаний для дополнительного обследования и назначения антигипертензивной терапии не выявлено. После индукции суперовуляции у 97,5% пациенток ($n = 78$) наблюдалась отрицательная динамика в виде повышения среднедневных показателей АД по сравнению с исходным уровнем. При этом у 52,5% ($n = 42$) женщин показатели АД после индукции суперовуляции превысили норму ($\geq 135/85$ мм рт. ст.), а в 47,5% ($n = 38$) случаев уровень среднедневного АД оставался в пределах нормы ($< 135/85$ мм рт. ст.) (рис. 2). У 92,5% женщин уровень АД после индукции суперовуляции повысился, но на фоне исходно нормальных показателей. Отрицательная динамика в виде повышения АД чаще наблюдалась у женщин, исходно имевших нормальное, а не повышенное среднедневное АД (92,5% против 5,0%; $\chi^2 = 151,5$; $p < 0,001$).

На основе данных, представленных в таблице 2, рассчитан ОР повышения среднедневного АД после индукции суперовуляции. У женщин с исходно повышенным уровнем среднедневного АД ОР его дальнейшего повышения в первые сутки после индукции суперовуляции составил 1,46 (95% ДИ 0,79–2,68) по сравнению с женщинами, имевшими нормальный профиль среднедневного АД. Следовательно, у женщин с исходным уровнем среднедневного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. проведение индукции суперовуляции в 1,5 раза увеличивает вероятность его дальнейшего подъема в первые сутки после манипуляции.

До индукции суперовуляции уровень средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. регистрировался у 10,0% женщин ($n = 8$). После индукции супер-

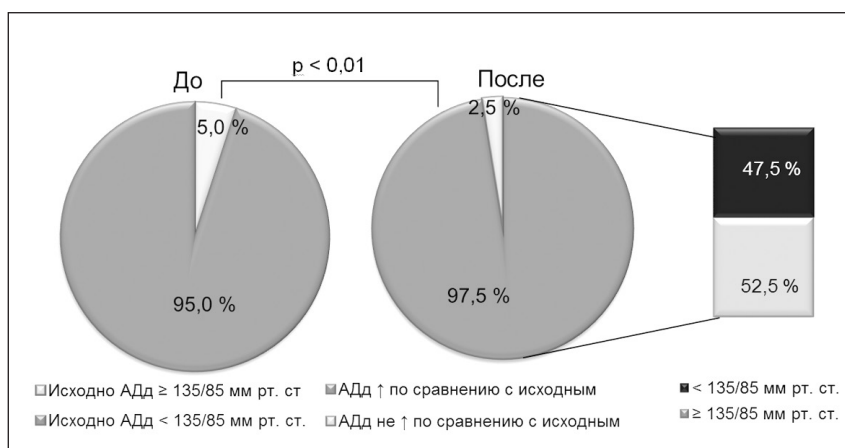
Таблица 2

**КОЛИЧЕСТВО ЖЕНЩИН С УРОВНЕМ СРЕДНЕДНЕВНОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ $\geq 135/85$ ММ РТ. СТ. ДО И ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

До индукции супероувляции	После индукции супероувляции	n	χ^2	p
Повышенный уровень АД	Нормализация уровня АД	1	86,5	0,001
	Повышение уровня АД	3		
Нормальный уровень АД	Нормальный уровень АД	37		
	Повышение уровня АД	39		
Всего		80		

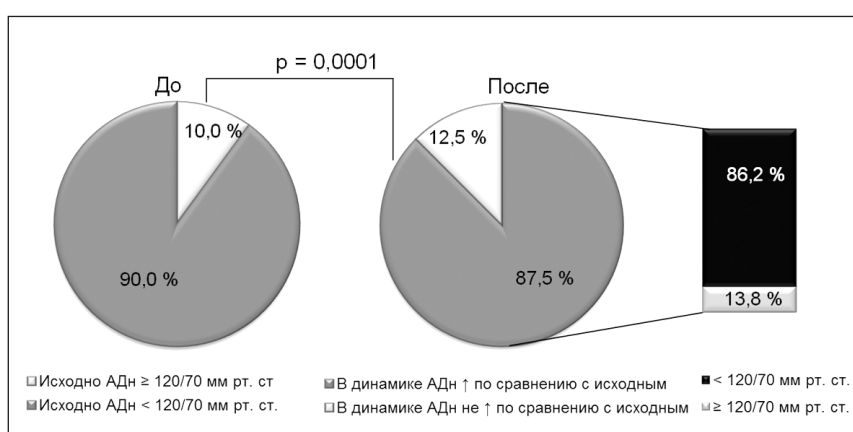
Примечание: АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Доля женщин, у которых после стимуляции супероувляции наблюдалось повышение среднедневного уровня артериального давления, в том числе выше нормы (%)



Примечание: АД — среднедневное артериальное давление.

Рисунок 3. Доля женщин, у которых после стимуляции супероувляции наблюдалось повышение средненочного артериального давления, в том числе выше нормы



Примечание: АДн — средненочное артериальное давление.

овуляции у 87,5% пациенток ($n = 70$) наблюдалась отрицательная динамика в виде повышения средненочного АД по сравнению с исходными значениями, при этом у 13,8% ($n = 11$) женщин показатели АД превысили норму ($\geq 120/70$ мм рт. ст.). После

индукции супероувляции только у 12,5% женщин средненочный уровень АД оставался без отрицательной динамики, в то время как у большинства женщин он повысился по сравнению с исходными показателями (87,5% против 12,5%; $\chi^2 = 112,5$; $p =$

0,001) (рис. 3). Отрицательная динамика чаще наблюдалась у женщин, исходно имевших нормальное, а не повышенное средненочное АД (77,5 % против 10,0 %; $\chi^2 = 91,3$; $p = 0,001$).

На основе данных, представленных в таблице 3, рассчитан ОР повышения средненочного АД после индукции супероуляции. Установлено, что у женщин с исходно повышенным уровнем средненочного АД ОР его дальнейшего подъема после индукции супероуляции составил 1,16 (95 % ДИ 1,06–1,27). Следовательно, у женщин репродуктивного возраста с исходным уровнем средненочного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. проведение индукции супероуляции в 1,2 раза увеличивает вероятность его дальнейшего повышения в первые сутки после выполнения манипуляции.

Выполнен множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением факторов, не влияющих на уровень систолического АД (САД) у женщин репродуктивного возраста во время индукции супероуляции при ЭКО (табл. 4). Среди факторов, связанных с повышением САД у женщин после индукции супероуляции, выделены следующие: возраст, женский фактор бесплодия, наличие в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменение метаболического профиля (повышение показателей общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, понижение уровня тиреотропного гормона), повышение среднесуточной частоты сердечных сокращений, нарушения ритма сердца, эпизоды апноэ/гипопноэ, вагосимпатический дисбаланс с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (повышение показателей LF/HF и LF n.u.; снижение показателей HF n.u., rMSSD, pNN50). После индукции супероуляции среднесуточный уровень САД оказался выше в подгруппе женщин с женским фактором бесплодия, чем при его отсутствии ($129,44 \pm 4,69$ и $123,97 \pm 6,17$ мм рт. ст.; $p = 0,024$). Большинство этих факторов влияло на динамику САД как до, так и после стимуляции супероуля-

ции. Модель, описывающая влияние вышеуказанных факторов на уровень САД, является статистически значимой ($R^2 = 0,89$; $F = 23,62$; $p = 0,001$).

Среди факторов, ассоциированных с повышением диастолического АД (ДАД) после индукции супероуляции, выделены такие, как возраст, женский фактор бесплодия, наличие хронических заболеваний мочеполовой системы в анамнезе, изменение метаболического профиля (повышение показателей общего холестерина, мочевины, креатинина, эстрадиола, понижение уровня тиреотропного гормона), повышение среднесуточной частоты сердечных сокращений, нарушения ритма сердца, нарушение вагосимпатического баланса вегетативной нервной системы (табл. 5). После индукции супероуляции среднесуточный уровень ДАД оказался выше в подгруппе женщин с женским фактором бесплодия, чем при его отсутствии ($85,22 \pm 5,86$ и $81,40 \pm 6,92$ мм рт. ст.; $p = 0,005$). Большинство выделенных факторов влияло на уровень ДАД, как до, так и после стимуляции супероуляции. Модель, описывающая влияние вышеуказанных факторов на уровень ДАД, является значимой ($R^2 = 0,85$; $F = 15,35$; $p = 0,001$).

Установлена прямая корреляция между концентрацией эстрадиола и средним уровнем среднего АД (Ср.АД) в дневное время суток после индукции супероуляции ($r = 0,36$; $p = 0,012$). Также установлена корреляция между концентрацией эстрадиола и Ср. АД в ночное время суток после индукции супероуляции ($r = 0,29$; $p = 0,031$), вариабельностью Ср.АД после индукции супероуляции ($r = 0,43$; $p = 0,021$), величиной утреннего подъема САД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,043$), 12-часовой амплитудой Ср.АД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,032$), суточным индексом САД после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,041$), повышением среднесуточной частоты сердечных сокращений после индукции супероуляции ($r = 0,30$; $p = 0,042$), индексом апноэ/гипопноэ после индукции супероуляции ($r = 0,34$; $p = 0,026$).

Таблица 3

**КОЛИЧЕСТВО ЖЕНЩИН С УРОВНЕМ СРЕДНЕНОЧНОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ $\geq 120/70$ ММ РТ. СТ. ДО И ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОУЛЯЦИИ ПРИ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

До индукции супероуляции	После индукции супероуляции	n	χ^2	p
Повышенный уровень АД	Нормализация уровня АД	0	173,6	0,001
	Повышение уровня АД	8		
Нормальный уровень АД	Нормальный уровень АД	10		
	Повышение уровня АД	62		
Всего		80		

Примечание: АД — артериальное давление.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

Независимые переменные	B	p
Возраст	0,21	p = 0,003
Женский фактор бесплодия	2,21	p = 0,007
Заболевания мочеполовой системы в анамнезе	6,63	p = 0,001
Холестерин (до)	0,20	p = 0,009
Мочевина (до)	0,23	p = 0,002
Креатинин (до)	0,24	p = 0,008
Эстрадиол (после)	0,26	p = 0,045
Глюкоза (до)	0,15	p = 0,014
Тиреотропный гормон (до)	-0,16	p = 0,040
Индекс апноэ/гипопноэ (до)	0,45	p = 0,001
Индекс апноэ/гипопноэ (после)	0,62	p = 0,001
Синусовая аритмия (до)	0,17	p = 0,009
Синусовая аритмия (после)	0,27	p = 0,009
Суправентрикулярная экстрасистолия (до)	0,28	p = 0,001
Суправентрикулярная экстрасистолия (после)	0,56	p = 0,001
Среднедневная частота сердечных сокращений (до)	0,70	p = 0,007
Среднедневная частота сердечных сокращений (после)	0,86	p = 0,006
LF/HF днем (до)	0,97	p = 0,034
LF/HF днем (после)	0,94	p = 0,001
LF/HF ночью (до)	0,65	p = 0,002
LF/HF ночью (после)	0,26	p = 0,003
LF п. у. днем (до)	0,51	p = 0,021
LF п. у. ночью (до)	0,31	p = 0,041
HF п. у. днем (после)	-0,28	p = 0,031
HF п. у. ночью (после)	-0,53	p = 0,025
SDNNidx (до)	0,31	p = 0,003
SDNNidx (после)	0,91	p = 0,015
pNN50 (до)	-0,51	p = 0,001
rMSSD (до)	-0,21	p = 0,017
SDNN (до)	0,75	p = 0,001
SDNN (после)	0,19	p = 0,016
R ² для модели = 0,89; F = 23,62; p = 0,001		

Примечание: LF/HF — показатель вагосимпатического баланса; LF п. у. — мощность волн низкой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад симпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; HF п. у. — мощность волн высокой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; SDNNidx — триангулярный индекс, характеризующий общее состояние variability сердечного ритма; pNN50 — доля смежных нормированных R-R интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции; SDNN (мс) — среднее квадратичное отклонение интервалов R-R, характеризующее состояние механизмов вегетативной регуляции и определяющее суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА
ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ПЕРЕМЕННЫХ НА ПОВЫШЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО
ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ
ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

Независимые переменные	B	p
Возраст	0,12	p = 0,001
Женский фактор бесплодия	2,22	p = 0,007
Заболевания мочеполовой системы в анамнезе	1,79	p = 0,001
Креатинин (до)	0,17	p = 0,001
Мочевина (до)	0,62	p = 0,003
Холестерин (до)	0,22	p = 0,038
Глюкоза (до)	0,22	p = 0,001
Тиреотропный гормон (до)	-0,11	p = 0,041
Эстрадиол (после)	0,17	p = 0,034
Суправентрикулярная экстрасистолия (до)	0,75	p = 0,004
Суправентрикулярная экстрасистолия (после)	0,84	p = 0,001
Индекс апноэ/гипопноэ	0,79	p = 0,002
Среднедневная частота сердечных сокращений (до)	0,28	p = 0,014
Среднедневная частота сердечных сокращений (после)	0,77	p = 0,001
Средненочная частота сердечных сокращений (после)	0,89	p = 0,002
Синусовая аритмия (до)	0,38	p = 0,048
Синусовая аритмия (после)	0,67	p = 0,001
LF/HF ночь (до)	0,42	p = 0,001
LF/HF ночью (после)	0,34	p = 0,001
LF/HF днем (после)	0,27	p = 0,001
HF п. у. (после)	-0,35	p = 0,001
LF п. у. (после)	0,23	p = 0,027
pNN50 (до)	-0,36	p = 0,001
pNN50 (после)	-0,28	p = 0,001
R ² для модели = 0,85; F = 15,35; p = 0,001		

Примечание: LF/HF — показатель вагосимпатического баланса; LF п. у. — мощность волн низкой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад симпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; HF п. у. — мощность волн высокой частоты, выраженная в нормализованных единицах и отражающая вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в модуляцию ритма сердца; pNN50 — доля смежных нормированных R-R интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Обсуждение

Выявленные в исследовании связи между подъемом уровня АД после индукции суперовуляции и повышением уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы согласуются с современной концепцией развития АГ [17].

Из других исследований известно, что значительный возраст женщины увеличивает риск гипертензивных осложнений во время индуцированной беременности [9]. В нашем исследовании получены данные о влиянии возрастного фактора на повышение уровня АД еще до наступления индуцированной беременности, то есть на этапе индукции суперовуляции при ЭКО. Повышение АД также может быть

обусловлено гормональной терапией бесплодия, так как концентрация эстрогенов, достигаемая в результате стимуляции яичников, значительно превышает физиологическую, а темп роста уровня эстрогена значителен: от 10-кратного во время понижения регуляции до 100-кратной во время фазы стимуляции [18]. До сих пор неясно, какое влияние оказывают высокие концентрации стероидных гормонов на сердечно-сосудистую систему, так как происходящие при контролируемой гиперстимуляции яичников нейроэндокринные изменения стоят на грани нормы и патологии [19]. Проведенное исследование показало, что между концентрацией эстрадиола и уровнем АД после индукции суперовуляции имеется взаимосвязь ($r = 0,36$; $p = 0,012$). Также получены дока-

зательства связи концентрации эстрадиола с изменением других показателей суточного профиля АД и некоторых показателей суточного профиля частоты сердечных сокращений. О прессорном влиянии экзогенного эстрадиола сообщают и другие исследователи [20]. В то время как эндогенный эстроген считается гормоном, снижающим риск развития АГ [18], гормональное лечение экзогенным эстрогеном связано с повышением АД [20].

Настоящее исследование продемонстрировало связь повышения АД, возникающего после индукции супероуляции, с концентрацией мочевины и креатинина, а также с наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы. Данные изменения, как правило, сопровождаются повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. О повышении уровня ренина и его активности в плазме крови после стимуляции яичников ранее сообщалось в одном из исследований [21].

Исследования, посвященные проблеме кардиоваскулярного риска при бесплодии, в основном сосредоточены на оценке риска развития гестационной АГ и преэклампсии [8, 12, 18]. Также известны результаты отдельных исследований, оценивающих заболеваемость гипертонической болезнью и частоту сердечно-сосудистых осложнений у женщин с беременностью, наступившей после ЭКО [7]. Вместе с тем настоящее исследование выявило риск повышения АД у женщин в первые сутки после индукции супероуляции при ЭКО, что является новым аспектом изучения данной проблематики.

Выводы

После индукции супероуляции у 52,5% женщин зафиксировано повышение среднедневного уровня АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., а у 13,8% — повышение средненочного уровня АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. У женщин с исходно повышенным уровнем среднедневного АД проведение индукции супероуляции в 1,5 раза повысило вероятность его дальнейшего подъема в первые сутки после манипуляции. У женщин с исходно повышенным уровнем средненочного АД проведение индукции супероуляции в 1,2 раза увеличило вероятность его дальнейшего повышения в первые сутки после манипуляции.

Повышение уровня АД после индукции супероуляции может быть связано с возрастом, женским фактором бесплодия, наличием в анамнезе хронических заболеваний мочеполовой системы, изменением метаболического профиля (повышение уровня общего холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, эстрадиола, снижение уровня тиреотропного гормона), нарушениями сердечного ритма, эпизодами апноэ/гипопноэ, повышением частоты сердечных

сокращений, усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В связи с неблагоприятным влиянием индукции супероуляции на суточный профиль АД в период планирования ЭКО необходимо выявлять и модифицировать факторы риска повышения АД. Это позволит заблаговременно подготовить женщину к предстоящей процедуре и избежать неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Женщины с гипертензивной реакцией, наблюдавшейся после индукции супероуляции, нуждаются в динамическом контроле АД для определения терапевтической тактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Asemota OA, Klatsky P. Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. *Semin Reprod Med.* 2015;33(1):17–22.
2. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7: doi:10.1002/14651858.CD010537.pub4
3. Русанова Н.Е. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: история, проблемы, демографические перспективы. *Журнал исследований социальной политики.* 2013;1:69–85. [Rusanova NE. Assisted reproductive technologies in Russia: history, problems, demographic prospects. *Zhurnal Issledovanij Sotsial'noj Politiki = J Soc Policy Studies.* 2013;1:69–85. In Russian].
4. Park K, Wei J, Minissian M, Bairey Merz CN, Pepine CJ. Adverse pregnancy conditions, infertility, and future cardiovascular risk: implications for mother and child. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):391–401.
5. Балабан И.В., Пятибрат Е.Д., Прошин С.Н., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Механизм нарушения фертильности у женщин-военнослужащих в экстремальных условиях локальных конфликтов и патогенетические методы их коррекции. *Педиатр.* 2015;6(4):39–44. [Balaban IV, Pyatibrat ED, Proshin SN, Tsikunov SG, Shabanov PD. The mechanism of fertility impairment in female military personnel in the extreme conditions of local conflicts and pathogenetic methods for their correction. *Pediatr = Pediatrician.* 2015;6(4):39–44. In Russian].
6. Mahalingaiah S, Sun F, Cheng JJ, Chow ET, Lunetta KL, Murabito JM. Cardiovascular risk factors among women with self-reported infertility. *Fertil Res Pract.* 2017;3:7. doi:10.1186/s40738-017-0034-0
7. Rossberg N, Stangl K, Stangl V. Pregnancy and cardiovascular risk: a review focused on women with heart disease undergoing fertility treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(18):1953–1961.
8. Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens.* 2013;27(3):148–157.
9. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1724–1731. doi:10.1093/humrep/dev090

10. Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y, Komatsu A, Yamashita T et al. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception-induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1065–1070.

11. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, Heinonen S. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:47. doi:10.1186/1471-2393-12-47

12. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73–85.

13. Dayan N, Filion KB, Okano M, Kilmartin C, Reinblatt S, Landry T et al. Cardiovascular risk following fertility therapy: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1203–1213. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.753

14. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Long-term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1704–1712.

15. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Failure of fertility therapy and subsequent adverse cardiovascular events. *Can Med Assoc J*. 2017;189(10):391–397. doi:10.1503/cmaj.160744

16. Рогоза А. Н., Никольский В. П., Ощепкова Е. В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. Под редакцией Г. Г. Арабидзе и О. Ю. Атькова. М.: Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, 2005. 36 с. [Rogoza AN, Nikolsky VP, Oschepkova EV. Daily monitoring of blood pressure in hypertension. Methodical issues. Ed. by GG Arabidze and OYu Atkova. M.: Russian Cardiological Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2005. 36 p. In Russian].

17. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертонией Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228 [The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Rus J Cardiol*. 2018;23(12):143–228. In Russian].

18. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1374–1379.

19. Li Y, Sun X, Zang L, Zhang Q, Li J, Zou S. Correlation between steroid hormonal levels and cardiac function in women during controlled ovarian hyperstimulation. *Endocrine*. 2013;44(3):784–789.

20. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):688–708.

21. Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, James GD, August. Estradiol and progesterone-related increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):258–264.

Информация об авторах

Вакарева Виктория Викторовна — аспирант кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Авдеева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины факультета по-

слевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Щеглова Лариса Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Victoria V. Vakareva, MD, Postgraduate Student, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University;

Marina V. Avdeeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Public Health, Economics and Health Management North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Larisa V. Shcheglova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Family Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12.133

Гендерные особенности ремоделирования сердца, сонных артерий и оценка результата нагрузочного теста у вахтовых рабочих в Арктике

Н. П. Шуркевич¹, А. С. Ветошкин², Л. И. Гапон¹,
Д. Г. Губин³, Ф. А. Пошинов², С. Н. Велижанин²

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

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

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Филиал ФГБНУ «ТНИМЦ РАН»
«Тюменский кардиологический научный центр», ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия, 625026.
Тел.: 8(3452)20–42–37.
Факс: 8(3452)20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию
30.07.18 и принята к печати 06.04.19.

Резюме

Цель исследования — определить гендерные отличия субклинического каротидного атеросклероза (СКА) и оценить взаимосвязь ремоделирования сердца и сонных артерий с результатами нагрузочного теста у вахтовых рабочих в Арктике. **Материалы и методы.** В течение года в рамках медицинского осмотра обследовано 743 мужчины и 213 женщин, сопоставимых по возрасту и уровню артериального давления (АД), практикующих вахтовый труд в условиях Арктики. Выполнены ультразвуковые исследования сонных артерий (СА), сердца (ЭхоКГ), тесты с дозированной физической нагрузкой — тредмил-эргометрия (ТМЭМ) и суточное мониторирование АД (СМАД). **Результаты.** В условиях арктической вахты диффузное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) одинаково часто определялось у мужчин и женщин и было связано с возрастом. Атеросклеротические бляшки (АСБ) в СА у мужчин выявлялись в 2 раза чаще, чем у женщин. У мужчин утолщение КИМ коррелировало с возрастом, продолжительностью вахтового стажа и уровнем АД, а наличие АСБ, кроме этого, было ассоциировано с типом ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), типом суточного профиля АД и слабо связано с результатами теста ТМЭМ. У женщин на структурные изменения СА влияли только фактор возраста и тип ремоделирования ЛЖ. У пациентов с артериальной гипертензией у 34,9% мужчин и у 42,1% женщин в процессе СМАД выявлялось нормальное среднесуточное АД. Лог-линейный анализ показал зависимость АСБ в просвете СА от уровня среднесуточного АД у мужчин на 19,5%, у женщин — на 1,1%. **Заключение.** В условиях арктической вахты СКА имеет существенные гендерные различия и выявляется в два раза чаще у мужчин, чем у женщин, одинаково зависит от возраста, типа суточного профиля АД и незначительно от уровня офисного и среднесуточного АД, значимо взаимосвязан с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ и слабо связан с результатами ТМЭМ-теста. Необходимы дальнейшие исследования с целью установления ключевых детерминант в формировании атеросклеротического процесса для уменьшения сердечно-сосудистого риска у вахтовых рабочих в Арктике.

Ключевые слова: артериальное давление, субклинический атеросклероз, сонных артерий, гендерные отличия, ремоделирование левого желудочка, нагрузочный тест, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А., Велижанин С. Н. Гендерные особенности ремоделирования сердца, сонных артерий и оценка результата нагрузочного теста у вахтовых рабочих в Арктике. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):64–74. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-64-74

Gender aspects of cardiac and carotid arteries remodeling and estimation of load test in watch workers in the Arctic

N. P. Shurkevich¹, A. S. Vetoshkin², L. I. Gapon¹,
D. G. Gubin³, F. A. Poshinov², S. N. Velizhanin²

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

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

³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,
“Tyumen Cardiology Scientific Center”
Branch of Tomsk National Research
Medical Center of the Russian
Academy of Sciences,
111 Melnikaite street, Tyumen,
625026 Russia.
Phone: 8(3452)20–42–37.
Fax: 8(3452)20–53–49.
E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Received 30 June 2018;
accepted 6 April 2019.

Abstract

Objective. To define gender aspects of subclinical atherosclerosis and evaluate interrelation of cardiac and carotid arteries (CA) remodeling with the results of the load test in the watch workers in the Arctic. **Design and methods.** Within a periodic health examination during one year, 743 males and 213 females doing watch work in the Arctic were examined selectively. CA ultrasound examinations, echocardiography treadmill test and 24-hour blood pressure (BP) monitoring were performed. **Results.** In the northern watch conditions, the rate of random thickening of intima-media complex (IMC) is equal in males and females and is related to age. Atherosclerotic plaques (AP) in CA were found twice more often in males than in females. In males, IMC thickening correlated with age, watch work duration and BP, whereas AP presence was also associated with left ventricular (LV) remodeling type, 24-hour BP profile and poorly with treadmill test results. CA structure alterations in females were influenced by age and LV remodeling only. Normal average BP was found in hypertensive patients (34,9% males and 42,1% females) according to 24-hour BP monitoring. Log-linear analysis showed association between AP in CA lumen and average daily BP in males (by 19,5%) and in females (by 1,1%). **Conclusions.** In the northern watch conditions, subclinical carotid atherosclerosis has significant gender differences and is present twice more often in males than in females. It is associated with age, 24-hour BP profile and mildly with office and average daily BP, significantly with LV concentric hypertrophy and concentric remodeling and poorly with treadmill test results. Further studies are required to find key determinants of the atherosclerosis to decrease cardiovascular risk in the Arctic watch workers.

Key words: blood pressure, subclinical atherosclerosis, gender differences, left ventricular remodeling, load test, Arctic watch

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Gubin DG, Poshinov FA, Velizhanin SN. Gender aspects of cardiac and carotid arteries remodeling and estimation of load test in watch workers in the Arctic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):64–74. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-64-74

Введение

Интенсивное освоение природных ресурсов арктических регионов с применением вахтового труда ведет к притоку большого количества мигрантов, что определяет проблему адаптации пришлого населения к экстремальным климатогеографическим факторам Севера [1] и связанный с ней интенсивный рост сердечно-сосудистых заболеваний у лиц трудоспособного возраста [2]. Поэтому сохранение здоровья у трудоспособного населения в условиях Арктики является экономически важной задачей северной медицины, особенно с учетом удаленности арктических вахтовых поселков от крупных медицинских центров. Изменения структуры сонных артерий (СА), гендерные отличия субклинического каротидного атеросклероза (СКА) у нормотензивных лиц и больных артериальной гипертензией (АГ) во взаимосвязи с ремоделированием сердца в неблагоприятных для человека условиях в доступной литературе мало освещены. Это обусловило новизну и актуальность данного исследования.

Цель исследования — изучить гендерные особенности ремоделирования СА и сердца во взаимосвязи с уровнем артериального давления (АД) и результатами нагрузочного теста у вахтовых рабочих в Арктике.

Задачи исследования

У лиц, работающих в условиях арктической вахты:

1. Определить значимость фактора «гендерный признак» в развитии СКА.
2. Оценить роль уровня АД в формировании атеросклеротического процесса у мужчин и женщин.
3. Оценить роль гендерных различий в структурном ремоделировании сердца и СА во взаимосвязи с результатами нагрузочного теста.

Материалы и методы

В течение 2012 года из 11708 человек, вахтующихся в заполярный поселок Ямбург и принявших участие в ежегодном профилактическом медицинском осмотре, методом случайных чисел выборочно обследовано 956 человек (743 мужчины (м) и 213 женщин (ж)) в возрасте 30–59 лет. Объем выборки определен с помощью калькулятора Sample Size Calculation. Репрезентативность выборки: доверительная вероятность («точность») — 97%; доверительный интервал («погрешность» $\pm 5\%$). Обследованные были распределены в 2 основные группы в зависимости от уровня офисного АД: 1-я группа — с АД ≥ 140 мм рт. ст. и 90 мм рт. ст. (357 мужчин, 43 женщины) и 2-я группа — лица

с нормальным АД < 140 и 90 мм рт. ст. (386 мужчин, 170 женщин).

Среди мужчин участники внутрирегиональной вахты (ВРВ) составили 166 человек (22,2%), межрегиональной (МРВ) — 579 человек (78,8%). Среди женщин типы вахты распределились следующим образом: ВРВ — 84 человека (39,6%); МРВ — 128 человек (60,4%). Все обследованные были поделены на 3 возрастные группы: 1-я группа < 40 лет ($n = 94$); 2-я группа — 40–49 лет ($n = 312$); 3-я группа — 50 и более лет ($n = 550$). А также на 3 группы по длительности стажа работы вахтой на Севере: 1-я группа < 5 лет ($n = 51$); 2-я группа — от 6 до 14 лет ($n = 232$); 3-я группа — 15 и более лет ($n = 673$).

Всем обследованным выполнено ультразвуковое исследование СА. Кроме этого, выборочно проводились: эхокардиография (ЭхоКГ) — 894 исследования: у 696 мужчин и у 198 женщин; тредмилэргометрия (ТМЭМ) — 546 исследований (м — 478, ж — 68) и суточное мониторирование АД (СМАД) — 440 исследований (м — 372, ж — 68). УЗИ СА, ЭхоКГ выполнены на ультразвуковом сканере экспертного класса ACUSON X300™ (Premium Edition (PE), Siemens), СМАД с помощью регистраторов фирмы BPLab («Петр Телегин», Россия). Стадии и степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями по АГ [3, 4], тип геометрии левого желудочка (ЛЖ) — в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации от 2015 года [5]. Утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) считалось увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) по задней стенке в обеих общих СА более 0,9 мм, измеренное на расстоянии 1 см от места бифуркации. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) определялась как локальное или диффузное утолщение КИМ, превышающее ТИМ более 50% в сравнении с неизменным КИМ или ТИМ более 1,5 мм [6]. СМАД и ТМЭМ выполнялись на фоне 3-дневной отмены антигипертензивных препаратов. ТМЭМ выполнялась по стандартной методике Bruce на оборудовании Cardiovit CS 200 (Schiller, Швейцария). Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась по формуле: $ЧСС_{\max} = 220 - \text{возраст (в годах)}$ для мужчин. Применимость диагностических критериев определялась при достижении пациентом во время теста 90% от максимальной ЧСС.

В исследование не включались лица, имевшие в анамнезе ожирение более II степени, хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, острое или преходящее нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет 1-го и 2-го типов.

Таблица 1

**ВОЗРАСТ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СЕВЕРНОГО СТАЖА И УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ОБСЛЕДОВАННЫХ**

Показатель	Пол	1-я группа n (м/ж) = 357/43	2-я группа n (м/ж) = 386/170	p'
Возраст (годы)	м	50,4 ± 7,7	49,6 ± 7,5	0,1528
	ж	49,1 ± 9,6	48,4 ± 8,3	0,6226
	p	0,3103	0,0932	—
Северный стаж (годы)	м	20,1 ± 7,9	19,4 ± 7,2	0,2068
	ж	19,1 ± 9,1	18,6 ± 8,0	0,7223
	p	0,4412	0,2441	—
Уровень САД (мм рт. ст.)	м	145,9 ± 10,0	126,2 ± 8,1	< 0,0001
	ж	144,8 ± 8,6	122,3 ± 7,6	< 0,0001
	p	0,2238	p = 0,3139	—
Уровень ДАД (мм рт. ст.)	м	94,9 ± 6,9	80,3 ± 6,2	< 0,0001
	ж	92,7 ± 6,4	77,2 ± 6,3	< 0,0001
	p	0,5865	0,7878	—

Примечание: количественные данные проверены на нормальность распределения. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами; p' — уровень значимости различий между группами 1 и 2; p (p') < 0,05 — статистически значимый уровень различий.

На момент начала исследования 68,2 % пациентов 1-й группы принимали комбинированный антигипертензивный препарат (амлодипин, периндоприл в дозировке (5/5) мг, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — 16,6 %, бета-адреноблокаторы (БАБ — 15,2 %) и 43 % — статины (розувастатин в средней дозе 10–20 мг/сутки). При этом целевой уровень офисного АД определялся у 79,7 % из числа регулярно лечившихся лиц. Все лекарственные средства выдавались пациентам бесплатно в рамках профилактической программы, проводимой ООО «Газпром Добыча Ямбург».

Исследование соответствовало этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией, с правилами клинической практики в РФ (2003) и проводилось с информированным согласием на участие всех обследованных лиц.

Статистический анализ проведен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, версии 8,0 и программы IBM SPSS Statistics-23, США). Количественные переменные проверены на нормальность распределения методами визуальной (Skewness and Kurtosis) и математической оценки (критерий Колмогорова–Смирнова, критерий Лиллиефорса, U-критерий Шапиро–Уилка). Нормально распределенные данные представлены в виде $M \pm SD$, (где M — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение). При ином типе распределения в виде Mn (UQ; LQ), где Mn — медиана, LQ и UQ — значения 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении количественных значений 2 независимых групп применялся параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распреде-

лении) или непараметрический U-критерий Манна–Уитни (при ином типе распределения). Относительные частоты качественных признаков представлены в виде P (A/N), где P — относительная частота признака (%), A — абсолютная частота, N — число наблюдений. Для анализа категориальных переменных использовался критерий χ^2 , при необходимости оценки множественных сравнений — поправка Йейтса.

Результаты исследования

Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, стажу работы на Крайнем Севере и по уровню АД (табл. 1). Группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту, стажу работы на Крайнем Севере и статистически значимо различались по уровню АД (табл. 1).

У мужчин при проверке нулевой гипотезы о независимости числа случаев атеросклеротического поражения СА от факторов «возраст», «уровень офисного АД» (табл. 2) получено статистически значимое ее отрицание (проверка осуществлена по критерию максимального правдоподобия и по критерию Chi-sqr Пирсона). Лог-линейный анализ этих факторов показал их значимое влияние на состояние стенки СА. Так, от уровня АД развитие СКА зависело на 11,6 %, что подтвердилось и данными СМАД, от возраста — на 47,3 %. Влияние суточного профиля АД на состояние стенки СА оказалось незначимо. В то же время определилась значимая взаимосвязь между результатами ЭхоКГ и незначимая ТМЭМ теста с состоянием сосудистой стенки (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГ-ЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА У МУЖЧИН

Фактор	Группа	N	УЗИ СА			χ^2	p	% влияния фактора
			Норма	Утолщение КИМ	АСБ			
		743	305	160	278			
Возрастная группа	1	75	62	6	7	51,4	< 0,0001	43,7
	2	236	113	43	80			
	3	432	130	111	191			
Вахтовый стаж, годы	1	37	23	8	6	4,6	0,3319	3,9
	2	187	94	29	64			
	3	519	188	123	208			
Тип вахты	ВРВ	164	63	42	59	2,4	0,3015	2,0
	МРВ	579	242	118	219			
Уровень АД (офисный)	АГ	386	120	89	148	11,6	0,0030	9,9
	Норма	357	185	71	130			
Структура ЛЖ	N (абс.)	696	281	148	267	—		
	Норма	231	144	35	52	84,4	< 0,0001	48,9
	КРЛЖ	239	87	57	95			
	КГЛЖ	226	50	56	120			
Результат тредмил-теста	N (абс.)	478	178	102	198	—		
	Отр.	408	163	86	159	10,4	0,0661	14,2
	Сомн.	46	13	12	21			
	Полож.	24	2	4	8			
Уровень АД (СМАД)	N (абс.)	372	136	82	154	—		
	Норма	130	66	21	43	19,5	0,0006	36,8
	АГ 1-й ст.	108	38	31	39			
	АГ 2-й ст.	134	32	30	72			
Суточный профиль АД	Dipper	133	56	31	46	10,7	0,0987	20,2
	Non dipper	184	56	41	87			
	Over Dipper	31	19	4	8			
	Night peaker	24	5	6	13			

Примечание: данные представлены в абсолютных значениях. УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий; КИМ — комплекс интима-медиа; АСБ — атеросклеротические бляшки; ВРВ — внутрирегиональная вахта; МРВ — межрегиональная вахта; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; $p < 0,05$ — статистически значимый уровень различий. Для оценки множественных сравнений применена поправка Йейтса.

Лог-линейный анализ выявил значимое влияние полового признака на структуру СА — 5,1% (χ^2 -сqr = 15,2, $p = 0,0005$). Поэтому был проведен подобный анализ у женщин.

У женщин (табл. 3) такие факторы, как уровень офисного АД (а также уровень АД по данным СМАД), суточный профиль АД (по данным СМАД), длительность стажа и тип вахты, результат ТМЭМ, мало влияли на состояние стенок СА. Но, как и у мужчин, на состояние СА в 15,6% оказывал значимое влияние фактор возраста и в 18,9% — тип ремоделирования ЛЖ. Также по данным анализа в группе женщин наблюдались статистически значимые различия по результатам УЗИ СА между нормой и утолщением КИМ, зависящие от возраста,

типа суточного профиля АД (χ^2 : $p < 0,01$), а между нормой и наличием АСБ в просвете СА — только от возраста (χ^2 : $p = 0,04$).

В группе мужчин выявлены взаимосвязи утолщения КИМ с возрастом (χ^2 : $p < 0,01$), продолжительностью вахтового стажа (χ^2 : $p < 0,01$), уровнем АД (χ^2 : $p = 0,03$). Наличие АСБ в СА также значимо зависело от возраста (χ^2 : $p < 0,01$), вахтового стажа (χ^2 : $p < 0,01$), ремоделирования ЛЖ (χ^2 : $p < 0,01$), уровня АД (χ^2 : $p < 0,01$) и типа суточного профиля (χ^2 : $p < 0,01$).

Более детальный анализ гендерных различий выявил, что у мужчин с высоким АД значимо чаще, чем у женщин, регистрировалось утолщение КИМ (24,9% против 18,4%, $p = 0,0316$) и независимо от

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОГ-ЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА У ЖЕНЩИН

Фактор	Группа	N	УЗИ СА			χ^2	p-уровень	% влияния фактора
			Норма	Утолщение КИМ	АСБ			
		213	137	41	35			
Возрастная группа	1	19	17	1	1	14,4	0,0062	15,6
	2	77	60	7	10			
	3	117	60	33	24			
Вахтовый стаж, годы	1	14	12	2	0	1,3	0,8656	1,4
	2	45	31	9	5			
	3	154	94	30	30			
Тип вахты	ВРВ	85	52	17	16	0,7	0,6886	0,8
	МРВ	128	85	24	19			
Уровень АД офисный	АГ	43	24	9	10	1,1	0,2883	2,2
	Норма	170	113	32	25			
Структура ЛЖ	N (абс.)	198	126	38	34	–		
	Норма	133	96	21	16	6,6	0,0366	18,9
	КРМЛЖ	47	22	13	12			
	КГЛЖ	18	8	4	6			
Результат тредмил-теста	N (абс.)	68	36	16	16	–		
	Отр.	61	33	13	15	2,4	0,6608	0,7
	Сомн.	6	3	2	1			
	Полож.	1	0	1	0			
Уровень АД (СМАД)	N (абс.)	78	41	19	18	–		
	Норма	31	19	5	7	1,1	0,5903	10,5
	АГ 1-й ст.	30	16	10	4			
	АГ 2-й ст.	17	6	4	7			
Суточный профиль АД	Dipper	28	18	5	5	2,2	0,5308	22,1
	Non dipper	36	15	11	10			
	Over Dipper	8	6	1	1			
	Night peaker	6	2	2	2			

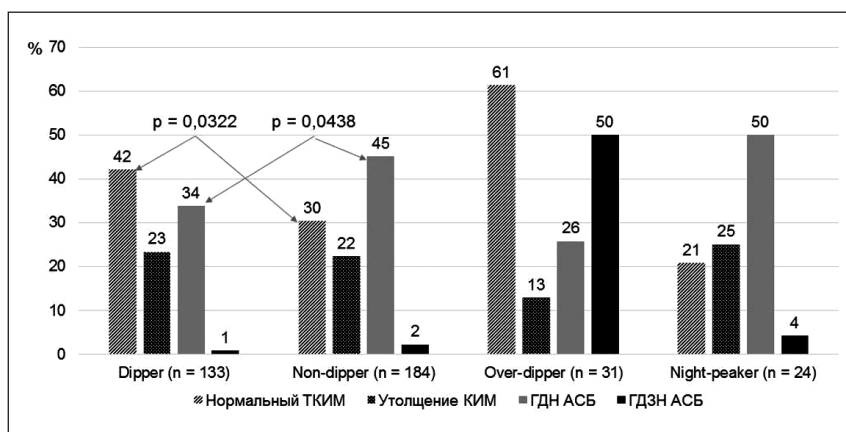
Примечание: данные представлены в абсолютных значениях. УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий; КИМ — комплекс интима-медиа; АСБ — атеросклеротические бляшки; ВРВ — внутрирегиональная вахта; МРВ — межрегиональная вахта; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛЖ — левый желудочек; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; $p < 0,05$ — статистически значимый уровень различий. Для оценки множественных сравнений применена поправка Йейтса.

уровня АД лоцировались АСБ в просвете СА (37,3 % против 23,3 % у лиц с АГ, $p = 0,0512$ и 32,6 % против 14,7 % у лиц с нормальным АД, $p = 0,0001$). При этом почти у 34,9 % мужчин и у 42,1 % женщин в процессе мониторинга АД выявлялось нормальное среднесуточное АД ($p = 0,2085$). Таким образом, у половины мужчин и женщин с АГ по СМАД определялась нормотония, что указывает на высокую распространенность феномена «белого халата» или повышенную вегетативную реактивность и ставит под сомнение главную роль повышенного АД в формировании АСБ в просвете СА. Обращает на себя внимание то, что число женщин с уровнем

повышения АД 1-й степени значимо превышало число мужчин (38,2 % против 29,3 %, $p = 0,0286$) и, наоборот, АГ 2-й степени регистрировалась значимо чаще у мужчин (35,7 % против 19,7 %, $p = 0,0067$).

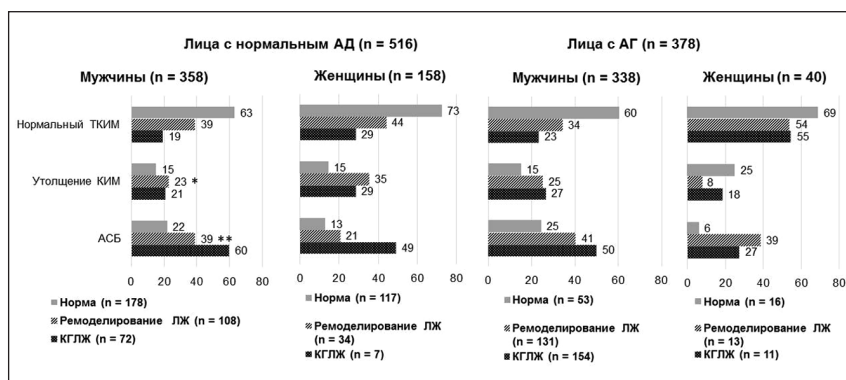
Статистически значимые гендерные различия мы обнаружили только у лиц с 1-й степенью повышения АД по частоте выявления сформировавшихся АСБ в просвете СА, которые значимо чаще встречались у мужчин. В то же время у мужчин по мере повышения АД частота выявления нормального состояния стенок СА значимо уменьшалась по мере увеличения степени повышения АД за счет увеличения числа лиц с увеличенным КИМ и с АСБ в СА.

Рисунок 1. Взаимосвязь атеросклеротического поражения стенки общих сонных артерий с типом суточного профиля артериального давления у мужчин в условиях заполярной вахты



Примечание: p — уровень значимости различий с группой “dipper”; КИМ — комплекс интима-медиа; ГДН АСБ — гемодинамически незначимая атеросклеротическая бляшка; ГДЗН АСБ — гемодинамически значимая атеросклеротическая бляшка.

Рисунок 2. Частота выявления атеросклеротических изменений стенок общих сонных артерий у пациентов в зависимости от пола и типа структуры левого желудочка



Примечание: АД — артериальное давление; АСБ — атеросклеротическая бляшка; КИМ — комплекс интима-медиа; ТКИМ — толщина КИМ; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; n — число обследованных в группе; p — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами в группах: (*) — $p = 0,0523$; (**) — $p = 0,0489$.

У мужчин определялась практически линейная зависимость между типом ремоделирования стенки СА и типом суточного профиля АД. Так, у лиц с выраженным ночным снижением АД (“over dipper”) наиболее часто (61,3 %) состояние стенок СА было нормальным. И самый низкий процент нормы (20,8 %) наблюдался у лиц с инвертированным ночным профилем АД (“night peaker”). Наиболее часто атеросклеротические изменения стенок СА выявлялись у лиц с суточными профилями АД “non dipper” и “night peaker” (рис. 1), что может характеризовать наличие гиперсимпатикотонии в ночные часы у части пациентов с АГ в условиях вахты.

Анализ результатов ЭхоКГ у лиц с нормальным офисным АД (группа 2, 374 мужчин и 162 женщин) выявил значимые гендерные различия по частоте выявления концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и нормальной геометрии ЛЖ. Так, если у женщин нормальная геометрия ЛЖ выявлялась у 72,2 %, то

у мужчин всего у 47,6 %, $p < 0,0001$. И наоборот — концентрическая ГЛЖ у мужчин диагностировалась значимо чаще, чем у женщин (19,3 % против 4,3 %, $p = 0,0001$). Имела место незначимая тенденция большей частоты регистрации концентрического ремоделирования ЛЖ у мужчин (28,9 % против 21,0 %, $p = 0,0576$). Рассмотрена связь структуры ЛЖ с типом атеросклеротического ремоделирования стенок СА (с учетом полового признака и уровня офисного АД) (рис. 2).

В зависимости от структуры ЛЖ наибольшая частота АСК поражения СА регистрировалась у лиц с концентрической ГЛЖ независимо от уровня АД. И, наоборот, нормальное состояние стенок СА как у мужчин, так и у женщин мы выявляли у лиц с нормальной структурой ЛЖ. При этом значимые различия между мужчинами и женщинами были только у лиц с нормальным АД. Утолщение КИМ и нормальное состояние сосудистой стенки чаще реги-

стрировалось среди женщин с концентрическим ремоделированием.

По данным анализа проведенных ТМЭМ у лиц с СКА в сопоставимых по АД группах мы не получили существенных различий результатов тестов между мужчинами и женщинами. В целом по всем обследованным заключение «тест отрицательный» по частоте диагностирования был максимально частым (82,6% у мужчин и 87,2% у женщин, $p = 0,3937$). Чаще регистрировались положительные результаты ТМЭМ у мужчин (5,6% против 1,8%, $p = 0,2323$), однако гендерные различия не достигли статистической значимости. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент диагностики сомнительных результатов теста как у мужчин, так и у женщин (11,7% против 10,9%, $p = 0,8623$). При этом у 79,5% обследованных мужчин с лоцируемой АСБ получен отрицательный тест ТМЭМ, в 10,6% случаев — сомнительный и только у 9,9% — положительный результат.

Обсуждение

Проблемы проживания и выживания человека на Крайнем Севере связаны прежде всего с адаптацией и дезадаптацией организма к новым условиям обитания. Это наиболее актуально для мигрантов-вахтовиков, чей труд связан с многократными регулярными перемещениями из районов с благоприятными климатическими условиями в регионы Заполярья. Доказано значение синдрома «полярного напряжения», присущего только Северу [7], в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе каротидного атеросклероза.

По результатам нашего исследования, у мужчин изменения СА зависели от уровня АД (по данным СМАД и офисного измерения), возраста, структуры ЛЖ и были слабо связаны с результатами ТМЭМ-теста. При этом утолщение КИМ коррелировало с возрастом, продолжительностью вахтового стажа и уровнем АД независимо от типа измерения. Наличие АСБ в просвете СА значимо зависело не только от возраста, вахтового стажа, уровня АД, но и от типа ремоделирования ЛЖ, типа суточного профиля и было незначимо связано с результатами ТМЭМ теста. У женщин на структурные изменения СА влиял только фактор возраста и тип ремоделирования ЛЖ. Такие факторы, как уровень офисного АД, уровень АД по данным СМАД, суточный профиль АД (по данным СМАД), длительность стажа и тип вахты, результат ТМЭМ мало влияли на состояние стенок СА. Между тем статистические различия по результатам УЗИ СА между нормой и утолщением КИМ зависели не только от возраста, но и от типа суточного профиля АД, а между

нормой и наличием АСБ в просвете СА только от возраста.

Ультразвуковое исследование СА позволяет на раннем этапе диагностировать субклинический патологический процесс и прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [8]. Целесообразность использования показателей субклинического атеросклероза СА показана во многих клинических исследованиях, продемонстрировавших статистически значимую корреляцию КИМ и АСБ с риском развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [9, 10]. По данным нашего исследования, диффузное утолщение КИМ одинаково часто определялось у мужчин и женщин. При этом в каждой возрастной группе не было обнаружено значимых гендерных различий по частоте регистрации этого признака. В то же время АСБ у мужчин в условиях вахты выявлялись в 2 раза чаще, чем у женщин. Это подтверждает мнение о том, что течение атеросклероза имеет определенные гендерные отличия [11], включая врожденные [12]. Несмотря на то, что АСБ и увеличение толщины КИМ являются проявлениями одного и того же атеросклеротического заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных осложнений, по-видимому, различно и остается предметом научной дискуссии [10]. Так, Американским обществом кардиологов по профилактике ССЗ определение толщины КИМ не рекомендовано для стратификации уровня риска [13]. Между тем толщина КИМ играет достаточно большую роль в долгосрочном прогнозе ССЗ [14] и является предиктором их развития [15]. Считается, что утолщение КИМ более типично для общей СА, чаще развивается при АГ и является предиктором инсульта, тогда как бляшки в бифуркации внутренней СА ассоциированы в большей степени с гиперлипидемией и развитием инфаркта миокарда [10]. Скорее всего, на развитие атеросклеротического процесса у обоих полов оказывают различное влияние факторы риска, распространенность которых среди мужчин и женщин существенно различается [12]. Кроме этого, существенную роль играют суровые условия Крайнего Севера в совокупности с фактором синдрома «незавершенной адаптации», характерной для вахтового режима труда [16]. Поэтому стратегии профилактики должны быть разными для обоих полов [17]. Результаты ЭхоКГ в условиях заполярной вахты выявили значимые гендерные различия: если нормальная геометрия ЛЖ выявлялась у каждой второй женщины, то у мужчин только у 1/3 обследованных. И, наоборот, концентрическая ГЛЖ у мужчин диагностировалась значимо чаще, чем у женщин. При этом почти у 50% мужчин с кон-

центрической ГЛЖ и с нормальным АД по данным СМАД были выявлены АСБ в просвете СА. Таким образом, в условиях северной вахты у больных АГ процесс ремоделирования сердца (концентрическая ГЛЖ) и ремоделирования сосудистой стенки (формирование АСБ) наблюдался одновременно и более выраженно у мужчин. АГ и атеросклероз связаны между собой, так как АГ играет важную роль в патогенезе атеросклероза и наоборот, АСК в патогенезе АГ. Наши данные совпадают с результатами других авторов [18], показавших, что у больных АГ формирование АСБ в СА и ремоделирование ЛЖ происходят параллельно, поэтому лечение АГ не должно быть ограничено только контролем АД, но должно также включать терапию, направленную на предотвращение/уменьшение каротидных бляшек и утолщения КИМ. Мы согласны с утверждением, что часто (в 68 % случаев) КИМ зависит от других неучтенных факторов риска и как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение [19].

В настоящее время проведение электрокардиографического стресс-теста с прогностической целью у пациентов в отсутствие симптомов не считается оправданным [6, 20]. Вместе с тем результаты исследований продемонстрировали корреляцию параметров даже отрицательного ишемического стресс-теста с атеросклерозом сонных и коронарных артерий [20]. В нашем исследовании анализ данных ТМЭМ не показал существенных различий результатов тестов между мужчинами и женщинами. Заключение «тест отрицательный» по частоте диагностирования был максимально частым как у мужчин, так и у женщин, несмотря на довольно высокую распространенность АСК поражения СА. У мужчин с АСБ в просвете СА частота положительных результатов ТМЭМ оказалась незначимо выше таковой у женщин. Обращает на себя внимание достаточно высокий процент диагностики сомнительных результатов теста как у мужчин, так и у женщин — около 11,0%. С учетом полученных нами данных тест ТМЭМ малоинформативен для диагностики ИБС на Севере.

Выводы

В условиях арктической вахты СКА имеет существенные гендерные различия, у мужчин выявляется в 2 раза чаще, чем у женщин, одинаково зависит от возраста, суточного профиля АД и слабо зависит от уровня офисного и среднесуточного АД по данным СМАД, что говорит о существенной роли других факторов в его формировании.

Процесс ремоделирования сердца (концентрическая ГЛЖ и концентрическое ремоделирование)

и формирование АСБ в СА наблюдались одновременно и более выраженно у мужчин, что относит пациентов мужского пола к категории очень высокого риска, увеличивает фактор коронарного риска и требует проведения дообследования, своевременного лечения и диспансерного наблюдения.

Высокая распространенность СКА в условиях арктической вахты и результаты нагрузочных тестов, при которых у 79,5 % обследованных мужчин с лоцируемой АСБ в просвете СА получен отрицательный тест ТМЭМ, позволяют характеризовать данный метод как малоинформативный для диагностики ИБС в условиях арктической вахты и обосновывают необходимость проведения дополнительных диагностических тестов.

Необходимы дальнейшие исследования с целью установления ключевых детерминант в формировании атеросклеротического процесса для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у вахтовых рабочих в Арктике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Севостьянова Е. В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор). Бюллетень сибирской медицины. 2013;12(1):93–100. doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1. [Sevostyanova EV. Features of lipid and carbohydrate metabolism of humans in the North. Byulleten' Sibirskoj Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1):93–100. doi.org/10.20538/1682-0363-2013-1. In Russian].
2. Тихонов Д. Г. Некоторые проблемы патогенеза и клинических проявлений атеросклероза (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни) на Крайнем Севере. Терапевтический архив. 2011;83(1):63–69. [Tikhonov DG. Some problems of the pathogenesis and clinical manifestations of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertension) in the far North. Ter Arkh. 2011; 83(1):63–69. In Russian].
3. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В, Жернакова Ю. В. Рекомендации по диагностике и лечению АГ. Кардиологический вестник. 2015;1(2):5–30. [Chazova IE, Oshhepkova EV, Zhernakova YuV. Guidelines for the management of arterial hypertension. Kardiologicheskij Vestnik = Cardiological Bulletin. 2015;1(2):5–30. In Russian].
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur J Heart. 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1093/euroheartj/eh1151
5. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 1(28):1–39. doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003
6. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. JACC. 2010;56(2):50–103.

7. Хаснулин В. И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом. Бюл. СО РАМН. 2010;30(3): 78–85. [Khasnulin VI. Psychoneurohumoral interrelations and arterial hypertension in shift workers in the Northern Bulletin. SO RAMN = Bulletin SB RAMN. 2010;30(3):78–85. In Russian].
8. Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(2):76–84. [Katamadze NO, Bershtein LL, Griskin YN. Subclinical atherosclerosis diagnostics as a component of a modern strategy for cardiovascular risk stratification. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(2):76–84. In Russian].
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340(1):14–22. doi:10.1056/NEJM199901073400103
10. Бутина Е. К. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(5):558–566 [Butina EK. Subclinical carotid atherosclerosis in primary prevention of cardiovascular diseases. Review of major international studies. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(5):558–566. In Russian].
11. Кочергина А. М., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ (РФ)). Медицина в Кузбассе. 2015;15(1):75–81. [Kochergina AM, Karetnikova VN, Barbarash OL. Gender differences of cardiovascular risk factors in patients of different age groups (according to the research ESSAY (RF)). Meditsina v Kuzbasse. = Medicine in Kuzbass. 2015;15(1):75–81. In Russian].
12. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta J. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther. 2015;29(4):319–327. doi:10.1007/s10557-015-6596-3
13. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(1):S49–73. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
14. den Ruijter HM, Vaartjes I, Sutton-Tyrrell K, Bots ML, Koffijberg H. Long-term health benefits and costs of measurement of carotid intima-media thickness in prevention of coronary heart disease. J Hypertens. 2013;31(4):782–790. doi:10.1097/HJH.0b013e32835e8ee5
15. Johnsen S, Mathiesen E. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. Current Cardiology Reports. 2009;11(1):21–27. doi.org/10.1007/s11886-009-0004-1
16. Хаснулин В. И., Собакин А. К., Хаснулин П. В., Бойко Е. Р. Подходы к районированию территорий России по условиям дискомфорта окружающей среды для жизнедеятельности населения. Бюллетень СО РАМН. 2005;117(3):113–118. [Khasnulin VI, Sobakin AK, Khasnulin PV, Boyko ER. Approaches to the zoning of the Russian territories under the conditions of environmental discomfort for the life of the population. Byulleten SO RAMN = Bulletin of SB RAMS. 2005;117(3):113–118. In Russian].
17. Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. Climacteric. 2007;10(2):16–20. doi:10.1080/13697130701602712
18. Поветкин С. В., Забелина И. В., Черепова Л. В., Кобзева Г. Д., Шилина Г. Ю. Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертензией. Научные ведомости. Серия «Медицина». Фармация. 2014;11(182):50–53. [Povetkin SV, Zabelina IV, Cherepova LV, Kobzeva GD, Shilina GU. Associativity estimation remodeling heart and carotids at patients with an arterial hypertension. Nauchnye Vedomosti. Seria "Medicina". Farmatsiya = Scientific statements. Series medicine. Pharmacy. 2014;11(182):50–53. In Russian].
19. Бовтюшко П. В., Улятовский В. А., Бовтюшко В. Г., Филиппов А. Е., Трофимова О. В. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных и бедренных артерий как маркер субклинического атеросклероза: взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012;3(39):52–56. [Bovtyushko PV, Ulyatovsky VA, Bovtyushko VG, Filippov AE, Trofimova OV. The carotid and femoral arterial intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis: relationship with modified and not modified cardiovascular risk factors. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2012;3(39):52–56. In Russian].
20. Катамадзе Н. О., Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Прогнозирование субклинического атеросклероза сонных артерий на основании параметров отрицательного в отношении ишемии нагрузочного теста. Кардиология. 2015;55(2):42–48. doi: org/10.18565/cardio.2015.2.42–48 [Katamadze NO, Bershtein LL, Griskin YN. Prediction of subclinical carotid atherosclerosis with parameters of negative for ischemia exercise testing. Kardiologiya. 2015;55(2):42–48. doi: org/10.18565/cardio.2015.2.42–48. In Russian].

Информация об авторах

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

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики филиала «МСЧ» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБНУ «ТНИМЦ РАН» «Тюменский кардиологический научный центр»;

Губин Денис Геннадьевич — доктор медицинских наук, руководитель Центра грантовой поддержки и инновационного консалтинга, профессор кафедры биологии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Пошинов Федор Александрович — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории Филиала «МСЧ» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Велижанин Сергей Николаевич — врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «МСЧ» ООО «Газпром добыча Ямбург».

Author information

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

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Specialist of Functional and Ultrasound Diagnostics, Department for Functional and Ultrasound Diagnostics, the Branch Medical Unit “Gazprom Dobycha Yamburg” LLC;

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

Denis G. Gubin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Center for Grant Support and Innovations, Professor of Biology Department, Medical University, Tyumen State Medical University;

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

Sergey N. Velizhanin, MD, PhD, DSc, Functional and Ultrasound Diagnostics Department, the Branch Medical Unit “Gazprom Dobycha Yamburg” LLC.

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

Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе

**В. Э. Олейников, А. А. Хромова, Е. А. Абрамова,
Л. И. Саямова, А. В. Бабина, Н. А. Томашевский**
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пензенский
государственный университет», Пенза, Россия

Контактная информация:
Олейников Валентин Элиевич,
ФГБОУ ВО ПГУ,
ул. Красная, д. 40, Пенза,
Россия, 440026.
Тел.: 8(841)254–82–29.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
21.09.19 и принята к печати 23.01.20.*

Резюме

Цель исследования — изучить влияние достижения целевых значений общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на параметры локальной сосудистой ригидности и развитие симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материалы и методы.** В исследование включено 80 больных ИМпST в возрасте от 35 до 65 лет. На 7–9-е сутки ИМпST, 24-й и 48-й неделях лечения аторвастатином 40–80 мг пациентам определяли уровень липидного спектра и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Также проводили ультразвуковое исследование общих сонных артерий с применением технологии высокочастотного сигнала RF. С помощью различных методик анализировали клинические симптомы ХСН. В зависимости от эффективности лечения аторвастатином больные были разделены на 2 группы: 40 человек, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (группа высокоэффективной терапии, ВЭТ), и 37 больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП (группа относительно эффективной терапии, ОЭТ). **Результаты.** У больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП, исходные значения BNP составили 115,2 пг/мл, в результате лечения выявлен регресс на 34,5 % ($p = 0,03$). В группе ОЭТ значимой динамики не было. При ВЭТ отмечено снижение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), улучшение параметров растяжимости, уменьшение локальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), а также индекса жесткости общих сонных артерий. По результатам теста с шестиминутной ходьбой только больные группы ВЭТ продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке уже с 24-й недели ($p = 0,04$). Также у лиц, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, отмечено снижение качества жизни на 27,4 % ($p = 0,03$). У пациентов группы ВЭТ отрицательной динамики не выявлено. **Заключение.** В настоящем исследовании показано, что достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных, перенесших ИМпST, в отдаленном периоде сопровождалось не только значимым

улучшением параметров локальной ригидности магистральных артерий и снижением уровня BNP, но и более благоприятным течением развившейся ХСН.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сосудистая ригидность, аторвастатин, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия

Для цитирования: Олейников В. Э., Хромова А. А., Абрамова Е. А., Салымова Л. И., Бабина А. В., Томашевский Н. А. Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):75–84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84

Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis

V. E. Oleynikov, A. A. Khromova, E. A. Abramova,
L. I. Salyamova, A. V. Babina, N. A. Tomashevsky
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:
Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
40 Krasnaya street, Penza,
440026, Russia.
Phone: 8(841)254–82–29.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Received 21 September 2019;
accepted 23 January 2020.

Abstract

Objective. To study the effect of achieving the target level of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C) on the parameters of local vascular stiffness and the development of chronic heart failure (CHF) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Design and methods.** The study included 80 patients with myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) aged 35 to 65 years. On the 7–9th day of STEMI, at the 24th and 48th weeks of treatment with atorvastatin 40–80 mg clinical symptoms of heart failure were analyzed, the lipid profile and brain natriuretic peptide (BNP) were determined. Ultrasound of the common carotid arteries using high-frequency RF signal technology was performed. Depending on the effectiveness of treatment with atorvastatin, patients were retrospectively divided into 2 groups: 40 people who reached the target level of LDL–C (highly effective therapy, HET) and 37 patients who did not reach the target level of LDL–C (relatively effective therapy, RET). **Results.** In patients who reached the target LDL–C level, the initial BNP values were 115,2 pg/ml, with the regression by 34,5 % at follow-up ($p = 0,03$). There was no significant change in the RET group. In the HET group, a decrease in IMT, an improvement in distensibility parameters, a decrease in local PWV and stiffness index of common carotid arteries, were found. Based on the 6-minute walk test, only patients in HET group showed an increase in exercise tolerance after 24th week ($p = 0,04$). Also, individuals who did not reach the target LDL–C level, showed a decrease in the quality of life 27,4 % ($p = 0,03$). Patients in the HET group showed no negative dynamics. **Conclusion.** We showed that at the long-term follow-up after STEMI, the achievement of the target LDL cholesterol values was accompanied by a significant improvement in the parameters of local rigidity of the main arteries, and a decrease in BNP level, as well as by more favorable course of CHF.

Key words: myocardial infarction, vascular stiffness, atorvastatin, heart failure, hypertension

For citation: Oleynikov VE, Khromova AA, Abramova EA, Salyamova LI, Babina AV, Tomashevsky NA. Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction atherosclerosis. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):75–84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84

Введение

Всестороннее изучение механизмов этиопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС) позволило успешно решать проблемы их лечения и профилактики. Однако, несмотря на значительные достижения, согласно прогнозам, кардиоваскулярная патология на глобальном уровне останется основной причиной смертности на следующие 20 лет [1]. Заболеваемость инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в европейских странах варьирует от 58 до 144 человек на 100 тысяч населения в год [2]. Известно, что одним из важнейших компонентов лечения ИМпST является коррекция липидного обмена. Снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к прямо пропорциональному снижению сердечно-сосудистого риска [3] и положительно сказывается на приверженности к лечению и отдаленном прогнозе.

Цель исследования — изучить влияние достижения целевых значений общего холестерина (ОХС) и ЛПНП на параметры локальной сосудистой rigidity и развитие симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИМпST.

Материалы и методы

В открытое, одноцентровое, проспективное, сравнительное, контролируемое клиническое исследование было включено 80 больных ИМпST. Обследовано 68 мужчин (85 %) и 12 женщин (15 %), средний возраст $50,9 \pm 8,4$ года, индекс массы тела (ИМТ) $27,1 (24,5; 29)$ кг/м², уровни систолического и диастолического артериального давления — 115 (110; 125) и 76 (70; 80) мм рт. ст. соответственно; у 55 % (69 человек) диагностирована артериальная гипертензия (АГ); 53 % (66 пациентов) являлись курильщиками. Критериями включения в исследование были: возраст больных от 35 до 65 лет; 2–4-е сутки ИМпST; наличие гемодинамически значимого стеноза (более 50 %) только одной венечной артерии (инфаркт-связанная артерия), подтвержденного результатами коронароангиографии.

Критериями исключения являлись: повторные и рецидивирующие острые инфаркты миокарда; гемодинамически связанный стеноз (более 50 %) двух коронарных артерий и более, а ствола левой коронарной артерии — более 30 %; тяжелые и/или пароксизмальные формы нарушения сердечного ритма и проводимости; ХСН в анамнезе III–IV функ-

ционального класса (ФК); неконтролируемая АГ; печеночная недостаточность или увеличение уровня билирубина более чем в 1,5 раза от нормальных значений; активные заболевания печени или повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза; хроническая болезнь почек выше 3А стадии; индивидуальная непереносимость статинов; тяжелые сопутствующие заболевания, исключающие возможность участия в исследовании.

Протокол исследования и первичная документация были одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Все больные до включения в программу подписывали информированное согласие. Идентификационный номер клинического испытания — NCT02590653 (clinicaltrials.gov).

Лечение в рамках исследования начинали в первые 24–96 часов от начала заболевания, длительность наблюдения и лечения составила 48 недель. Пациенты принимали Аторвастатин ТЕВА® 40–80 мг в сутки (производитель — Тева, Израиль).

Исследование, результаты которого описаны в данной статье, было начато в 2016 году, поэтому мы использовали Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий от 2016 года, где рекомендованы целевые значения ЛПНП для больных высокого сердечно-сосудистого риска менее 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50 % от исходных значений.

На 7–9-е сутки ИМпST, 24-й и 48-й неделях лечения проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование: измерение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, ОХС, холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов, мозгового натрийуретического пептида (BNP). Оценку биохимических показателей проводили с использованием прибора OLYMPUS AU 400 (OLYMPUS CORPORATION, Япония).

Локальную жесткость оценивали с помощью УЗИ общих сонных артерий с применением технологии высокочастотного сигнала RF. Исследование проводили согласно правилам Мангеймского протокола [4], применяли высокочастотный линейный датчик (13–14 МГц) ультразвукового сканера MyLab 90 (Esaote, Италия). Определяли следующие параметры: loc Psys — локальное систолическое давление, loc Pdia — локальное диастолическое давление, P (T1) — давление в локальной точке, AP — давле-

ние амплификации, СС — коэффициент поперечной податливости, DC — коэффициент поперечной растяжимости, индексы жесткости α и β , Aix — индекс аугментации, PWV — локальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) [5].

С помощью Миннесотского опросника изучали прогрессирование симптомов ХСН и их влияние на качество жизни на 7–9-е сутки и через 48 недель [6].

Клинические симптомы ХСН у пациентов анализировали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация В. Ю. Мареева, 2000) на 7–9-е сутки и через 48 недель. Результаты соответствовали: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов [6].

Также ХСН оценивали по толерантности к физической нагрузке при проведении теста с 6-минутной ходьбой каждые 12 недель. По результатам пройденной дистанции устанавливали функциональный класс ХСН [6].

Для статистической обработки результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 10 (StatSoftInc., США). При параметрическом распределении значения представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа связанных и несвязанных групп применяли критерий Стьюдента. При непараметрическом характере распределения значения представлены медианой (Me) и интерквартильным разбросом в виде 25-й и 75-й процентилей. Для проверки нулевой гипотезы использовали ранговый критерий Вилкоксона для связанных и критерий Манна–Уитни для несвязанных групп.

При использовании вышеуказанных статистических методов оценку статистической значимости данных проводили с помощью таблиц критических значений. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В ходе настоящего исследования выбыло три пациента по следующим причинам: смерть на 16-е сутки из-за разрыва миокарда; один больной умер на 10-м месяце наблюдения вследствие острой сердечной недостаточности и один пациент не соблюдал график посещения исследовательского центра.

В зависимости от эффективности лечения аторвастатином, а именно — достижения больными целевых значений ХС ЛПНП, с целью изучения динамики отдельных клинических, лабораторных параметров и показателей артериальной ригидности больные были разделены на 2 группы. 40 человек, достигших уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и/или снижения на 50 % от исходных показателей составили группу высокоэффективной терапии ВЭТ, больные, не достигшие целевых значений ХС ЛПНП, объединены в группу относительно эффективной терапии ОЭТ — 37 человек. Следует отметить, что больные были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим и анамнестическим данным, а также по сопутствующей терапии (табл. 1).

Среди лиц, составивших группу ВЭТ, максимальную суточную дозу аторвастатина получали 26 (65 %) больных. Параметры липидного обмена и динамика BNP пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ ГРУПП ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНО ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Группа ВЭТ (n = 40)	Группа ОЭТ (n = 37)	p
Возраст, годы	51,4 $\pm$ 9,8	52,2 (49; 62)	с/н
Мужчины, n (%)	33 (82,5 %)	32 (86,5 %)	с/н
Женщины, n (%)	7 (17,5 %)	5 (13,5 %)	с/н
Масса тела, кг	82,3 (75; 91)	84,1 $\pm$ 12,6	с/н
Рост, см	172,9 $\pm$ 7,2	171,3 $\pm$ 9,2	с/н
ИМТ, кг/м ²	26,9 (25; 29)	28,2 $\pm$ 4,3	с/н
АГ, n (%)	25 (62,5 %)	22 (59,5 %)	с/н
Отягощенная наследственность, n (%)	12 (30 %)	11 (29,7 %)	с/н
Табакокурение, n (%)	33 (82,5 %)	27 (72,9 %)	с/н
САД, мм рт. ст.	114 (110; 120)	112,3 $\pm$ 10,2	с/н
ДАД, мм рт. ст.	75 (65; 75)	70 (65; 75)	с/н
ЧСС	67 $\pm$ 7,8	65 (60; 70)	с/н

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й недель, с/н — статистически незначимые отличия.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА
В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Группа ВЭТ (n = 40)		p	Группа ОЭТ (n = 37)		p
	7–9-е сутки	48 недель		7–9 сутки	48 недель	
ОХС, ммоль/л	6,2 ± 1,4	3,5 ± 0,8	0,01	5,7 ± 1,1	4,1 (3,7; 4,8)	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,4)	1,1 (1,0; 1,3)	0,01	1,2 (0,99; 1,4)	1,2 ± 0,3	с/н
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,3 (2,9; 5,2)	2,0 ± 0,5	0,01	3,5 (1,8; 4,0)	2,8 (2,5; 3,2)	0,01
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,7; 1,7)	1,2 (0,9; 1,5)	с/н	1,1 (0,6; 1,6)	1,5 ± 0,5	с/н
BNP, пг/мл	115,2 (42,8; 144,2)	75,4 (16,8; 89)	0,03	101,8 (46; 137,5)	78,2 (20,2; 74,8)	с/н

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды; BNP — мозговой натрийуретический пептид; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й недель, с/н — статистически незначимые отличия.

Таблица 3

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ
И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Группа ВЭТ		p	Группа ОЭТ		p
	7–9-е сутки	48-я неделя		7–9-е сутки	48-я неделя	
ТКИМ, мм	724,3 ± 125,3	602,5 ± 109,7	0,0001	697 (581; 832)	681,2 ± 134,9	с/н
DC, 1/кПа	0,02 (0,02; 0,03)	0,03 (0,025; 0,04)	0,02	0,02 (0,01; 0,025)	0,02 (0,02; 0,025)	с/н
CC, мм ² /кПа	0,90 ± 0,28	0,93 ± 0,31	с/н	0,87 (0,69; 1,1)	0,98 ± 0,42	с/н
Индекс α	4,2 (3,8; 5,4)	3,1 (2,5; 4,8)	0,01	5,1 (4,7; 6,2)	4,8 (4,5; 5,9)	с/н
Индекс β	8,4 (7,6; 10,2)	7,4 (5,9; 8,1)	0,01	9,3 (7,1; 11,1)	8,6 (6,9; 10,9)	0,02
PWV, м/с	7,1 (6,2; 7,9)	5,4 (4,3; 6,8)	0,03	7,6 (6,8; 8,7)	7,4 (6,5; 8,2)	с/н
Loc Psys, мм рт. ст.	104,4 ± 9,2	107,5 (102,3; 112)	с/н	106,8 ± 12,1	109,2 ± 11,7	с/н
Loc Pdia, мм рт. ст.	70 (70; 80)	75 (70; 80)	с/н	70 (65; 80)	79,5 (75; 80)	0,03
P (T1), мм рт. ст.	102,4 (95; 107,2)	103,1 ± 10,4	с/н	100,4 (96,8; 107,5)	104,8 ± 11,6	с/н
AP, мм рт. ст.	1,7 (1,1; 3,5)	4,2 (2,8; 7,1)	0,0001	2,4 (1,2; 4,3)	6,1 ± 2,9	0,0001
Aix, %	1,4 (–1,1; 2,9)	4,7 (3,2; 6,5)	0,0001	1,7 ± 3,9	5,1 ± 2,9	0,0003

Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа; DC — коэффициент поперечной растяжимости; CC — коэффициент поперечной податливости; PWV — локальная скорость распределения пульсовой волны; Loc Psys — локальное систолическое давление; Loc Pdia — локальное диастолическое давление; P (T1) — давление в локальной точке; AP — давление амплификации; Aix — индекс аугментации; p — статистически значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и 48-й недель, с/н — статистически незначимые отличия.

Показатели триглицеридов в обеих группах до начала исследования были в пределах нормы и к моменту завершения наблюдения значимо не изменились. Однако в группе с достижением целевых значений липидов низкой плотности уровень ХС ЛПВП снизился на 7,8 % (p < 0,01). Уровень BNP у больных группы ОЭТ до начала лечения составил 101,8 пг/мл, через 48 недель — 78,2 пг/мл, значимой динамики не выявлено. У больных, достигших целевых значений ХС ЛПНП, исходные значения BNP составили 115,2 пг/мл, в результате лечения — 75,4 пг/мл, снижение данного лабораторного показателя

отмечено с 24-й недели (p = 0,04), а к окончанию наблюдения выявлен регресс на 34,5 % (p = 0,03).

Доказано, что величина ТКИМ является важным индикатором, характеризующим риск развития сердечно-сосудистых осложнений. УЗИ общих сонных артерий с применением технологии RF позволяет с высокой точностью проводить измерение данного показателя вследствие высокой разрешающей способности и оператор-независимости методики.

Закономерным и вполне объяснимым результатом лечения является регресс ТКИМ именно у больных с целевыми и более низкими значениями атероген-

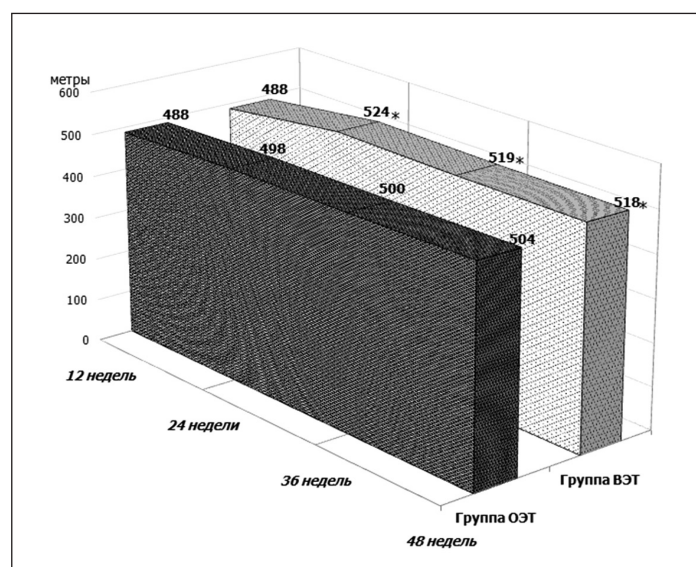
ных липидов на фоне лечения. Растяжимость артериальной стенки, локальная СРПВ, а также индексы, отражающие истинную сосудистую жесткость, значительно изменились только в группе ВЭТ (табл. 3).

По результатам теста с 6-минутной ходьбой не зарегистрировано изменения дистанции пройденного расстояния в группе ОЭТ, больные группы ВЭТ продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке уже с 24-й недели ($p = 0,04$) (рис. 1).

При изучении результатов Миннесотского опросника у лиц, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, зарегистрировано снижение качества жизни на 27,4 % ($p = 0,03$). У пациентов группы ВЭТ отрицательной динамики не отмечено.

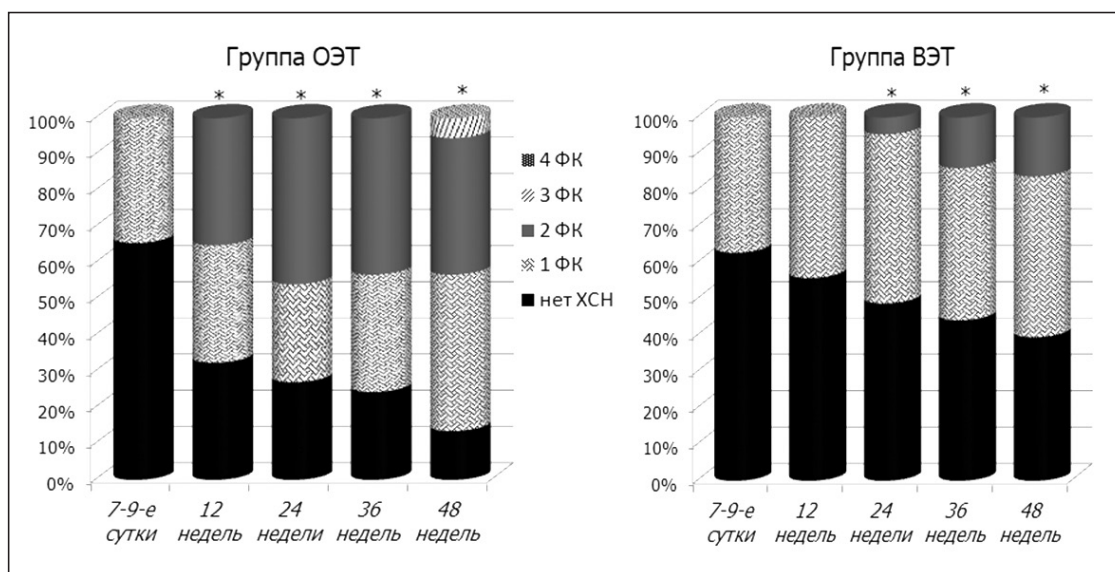
При оценке клинических симптомов ХСН по ШОКС в группе ОЭТ на 7–9-е сутки ИМпСТ выявлен в среднем 1 (0; 1,5) балл; через 24 недели наблюдения — 1 (0; 2) балл ($p > 0,05$), и к окончанию терапии — 2 (1; 3) балла ($p = 0,01$). У больных

Рисунок 1. Дистанция пройденного расстояния по результатам теста с 6-минутной ходьбой у пациентов в группах высокоэффективной и относительно эффективной терапии



Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; * — $p < 0,05$ — значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и последующими визитами.

Рисунок 2. Значения шкалы оценки клинического состояния у пациентов групп высокоэффективной и относительно эффективной терапии



Примечание: ВЭТ — группа высокоэффективной терапии; ОЭТ — группа относительно эффективной терапии; * — $p < 0,05$ — значимые отличия между значениями показателей на 7–9-е сутки и последующими визитами.

группы ВЭТ средний уровень баллов не претерпевал значимой динамики и составил исходно 1 (0; 1), через 24 недели — 1 (1; 2), к 48-й неделе наблюдения — 1 (1; 2) балл. Подробная характеристика функциональных классов ХСН в группах сравнения представлена на рисунке 2.

Обсуждение

ССЗ занимают лидирующие позиции среди причин смертности в развитых странах мира. В Европе более 4 миллионов человек в год погибает от болезней сердца, сосудов и их осложнений. Благодаря внедрению современных методов ранней диагностики, инвазивных и медикаментозных способов лечения многие больные выживают после первого эпизода ССЗ, но пожизненно находятся в группе очень высокого риска рецидивов. Данные многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП у пациентов вышеуказанной группы напрямую связано с клинически и статистически значимым снижением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. Этим обусловлена методология настоящего исследования с разделением пациентов с ИМпСТ на группы в зависимости от влияния аторвастатина на уровень ХС ЛПНП. Метаанализ результатов 26 рандомизированных клинических исследований с участием более 170 000 пациентов указывает на то, что при уменьшении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л отмечено снижение смертности от всех причин на 10 %, смертности от ССЗ — на 20 %, риска развития коронарных осложнений — на 23 %, инсульта — на 17 % [9].

Исходно в группе ВЭТ выявлены более высокие абсолютные значения атерогенных липидов (табл. 2) и более значимый регресс этих показателей через 12 месяцев лечения. В целом по группе ВЭТ уровень ХС ЛПНП снизился на 2,1 ммоль/л (–52,5 %) в абсолютных значениях ($p < 0,01$). У больных группы ОЭТ регресс составил 0,71 ммоль/л (–20,4 %, $p < 0,01$). Полученные нами результаты свидетельствуют о дозозависимом влиянии статинов на уровень ХС ЛПНП, так как в группе ВЭТ 65 % больных получали максимальную суточную дозу аторвастатина. Вышеописанные результаты согласуются с рекомендациями, подтверждающими прямо пропорциональную зависимость дозы, степени снижения ХС ЛПНП и сердечно-сосудистого риска [10].

Данные литературных источников об изменении концентрации ХС ЛПВП при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы неоднозначны. В ряде исследований показано, что ловастатин и правастатин повышают уровень ХС ЛПВП на 10 %, симвастатин — на 14 %, аторвастатин — на 2–4 % и может даже снижать

уровень ХС-ЛПВП. Существуют исследования, из которых следует, что статины, которые менее эффективны в снижении уровня ХС ЛПНП (флувастатин), оказывают более выраженное влияние на концентрацию ХС ЛПВП. В соответствии с этой гипотезой аторвастатин в малых дозах повышает уровень ХС ЛПВП, но способен уменьшать их концентрацию при интенсивной терапии [11, 12]. Нами выявлена подобная закономерность: в группе ВЭТ, наряду со значимым снижением ОХС и ЛПНП, уровень ХС ЛПВП через 12 месяцев наблюдения уменьшился на 0,09 ммоль/л (–7,8 %, $p < 0,05$), средние значения в группе составили 1,07 (1,0; 1,29) ммоль/л.

Известно, что увеличение артериальной жесткости независимо от других факторов влечет за собой риск развития сердечной недостаточности [4, 5]. Изначально, при возрастании жесткости сосудистой стенки, повышается постнагрузка на миокард, вследствие чего сначала развивается диастолическая дисфункция, далее — гипертрофия стенок левого желудочка и диастолическая сердечная недостаточность. Повышение жесткости магистральных сосудов приводит к смещению отраженной волны из диастолы в позднюю систолу, что влечет за собой уменьшение диастолического давления, и, следовательно, ухудшение коронарной перфузии [13]. Описанные выше процессы у больного ИМпСТ лишь усугубляются вследствие включения множества механизмов компенсации — активации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гиперсимпатикотонии, в ответ на острое снижение ударного объема и сердечного выброса [14].

Результаты исследований позволяют предположить, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализуют свое влияние через изменение эластических свойств сосудистой стенки [15]. Поэтому оценка структурно-функциональных свойств крупных артерий может дать представление о воздействии одного или нескольких факторов на течение и прогноз постинфарктного периода.

СРПВ — основной параметр, по которому принято оценивать эластические свойства артерий. Исследование, проведенное Н. Tomiyama и соавторами (2005), показало, что СРПВ у больных острым коронарным синдромом, измеренная при поступлении в стационар, является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [16].

Было выявлено, что СРПВ в сонной артерии у больных ИМпСТ через 12 месяцев значимо снизилась на 16 % ($p < 0,05$) в группе с целевыми значениями ХС ЛПНП.

Изучению параметров каротидной жесткости при ИБС посвящено исследование ARIC [17], включившее 15 792 человек в возрасте от 45 до 64 лет. До-

казано, что показатели ригидности сонных артерий хуже у больных с наличием ИБС по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста.

В настоящем исследовании были детально изучены параметры локальной жесткости сонных артерий. Выявлено, что независимо от достижения целевых значений атерогенных липидов у всех больных очень высокого сердечно-сосудистого риска улучшилась растяжимость сонных артерий, оцененная по коэффициенту поперечной растяжимости — DC, уменьшился индекс жесткости β , а также локальный индекс аугментации и давление аугментации в сонной артерии.

Развитие ХСН у больных после перенесенного ИМпСТ определяет прогноз, продолжительность и качество жизни, так как увеличивает заболеваемость и смертность в 3–4 раза [6]. В рамках Фремингемского исследования было продемонстрировано, что высокая концентрация холестерина в крови ассоциирована с высоким риском развития ХСН [6, 18]. Назначение статинов больным с уже имеющейся коронарной патологией, помимо коррекции липидного обмена, приводило к снижению частоты развития ХСН на 9–45 % [19, 20]. Результаты нескольких проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют, что более интенсивная терапия ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы на 27 % снижала частоту госпитализаций в связи с развитием симптомов сердечной недостаточности у пациентов с ИБС без ХСН в анамнезе [21].

В последние годы публикуются весьма спорные данные о пользе статинов при ХСН [22]. Однако есть целый ряд эффектов, объясняющих их воздействие на патофизиологические механизмы ХСН и способных повлиять на симптомы и прогноз. Одним из них является улучшение функции эндотелия, как следствие — восстановление его барьерной функции, вазодилатация, уменьшение ишемии сердца и почек. Помимо этого, антитромботическое, противовоспалительное, антипролиферативное действие способствуют регрессу гипертрофии миокарда и замедлению атерогенеза [23].

Для контроля симптомов и тяжести ХСН у больных ИМпСТ применяли анализ уровня BNP и тест с 6-минутной ходьбой. Выявлено, что достижение и поддержание целевых значений ХС ЛПНП, возможно, обусловили регресс объективных параметров развившейся после ИМпСТ ХСН. По данным Миннесотского опросника, эффективная липидснижающая терапия сопровождалась улучшением качества жизни пациентов. Снижение качества жизни у пациентов, не достигших целевых значений ХС ЛПНП, связано с неудовлетворенностью больных социально-экономическими аспектами и их участи-

ем в жизни семьи и друзей, а также снижением положительного эмоционального восприятия жизни у данных больных.

В группе ВЭТ зарегистрированы статистически значимое уменьшение показателя BNP и увеличение толерантности к физической нагрузке уже через 24 недели, с сохранением достигнутого результата на 48-й неделе наблюдения.

Исследована зависимость СРПВ от степени тяжести ХСН. Более высокие показатели СРПВ выявлены у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, параллельно с этим уменьшение артериальной растяжимости и прогрессивное снижение податливости были сопряжены с усилением тяжести ХСН [21, 22].

Достижение целевых значений атерогенных липидов в нашем исследовании сопровождалось значимым улучшением свойств сосудистой стенки. Регресс локальной СРПВ и увеличение растяжимости магистральных артерий, очевидно, опосредованно повлияли на качество жизни больных после ИМпСТ, что подтверждено результатами тестирования больных с использованием Миннесотского опросника и оценки тяжести ХСН по шкале ШОКС.

Ретроспективный анализ результатов ШОКС в обеих группах продемонстрировал практически одинаковое соотношение больных с I ФК ХСН и пациентов, у которых симптомы ХСН отсутствовали (рис. 2). На 24-й неделе наблюдения среди пациентов с ОЭТ у 50 % установлен II ФК ХСН, в группе с достижением целевых значений липидов их было менее 10 % ($p < 0,05$). Через 2 года лечения в группе ОЭТ число таких больных снизилось до 38 %, а в группе ВЭТ, напротив, выросло до 20 %. Однако в группе менее эффективной терапии появились лица (10 %), клиническая картина ХСН которых соответствовала III ФК. Через 48 недель доля больных, у которых отсутствовали проявления ХСН в группе высокоэффективной терапии, составила 35 %, в то время как у пациентов с менее эффективной терапией статинами данный параметр приближался к 10 %.

Заключение

Одной из важнейших задач при лечении пациентов с ИМпСТ является успешная вторичная профилактика, подразумевающая назначение препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы ИБС и эффективный контроль их применения. В настоящем исследовании показано, что достижение целевых значений ХС ЛПНП у больных, перенесших ИМпСТ, в отдаленном периоде сопровождалось не только значимым улучшением параметров локальной

ригидности магистральных артерий и снижением уровня BNP, но и более благоприятным течением развившейся ХСН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. World Health Organization. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html (2015).
2. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(5):103–158. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158. [The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Russ J Cardiol. 2018; 23(5):103–58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158. In Russian].
3. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75–80.
4. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
5. Клинические рекомендации ОССН — РКО — PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–158. doi:10.18087/cardio.2475. In Russian].
6. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;5(145):7–77. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNLI Vy. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Russ J Cardiol. 2017;5(145):7–77. DEUjj7mi5N67b6LYZPApyoV8Ek8hdNLI Vy. In Russian].
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397–405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380(9841):581–590. doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62027-3
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681. doi:10.1016/s0140-6736(10)61350-5
10. Crouse J, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert J. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. Am J Cardiol. 1999;83(10):1476–1477.
11. Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? Curr Opin Lipidol. 2000;11(6):627–637.
12. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. Circulation. 2004;110(9):1061–1068.
13. Fox K, Dabbous O, Goldberg R, Pieper K, Eagle K, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). Br Med J. 2006;333(7578):1091–1099.
14. Lerman A, Zeiher A. Endothelial function: cardiac events. Circulation. 2005;111(3):363–368.
15. Tomiyama H, Kojima Y, Yambe M, Shiina K, Motobe K, Yamada J et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. Circ J. 2005;69(7):815–822.
16. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke. 2003;34(3):623–631.
17. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med. 1998;339(19):1349–1357.
18. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). Am J Cardiol. 2013;111(4):574–581.
19. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):482–487.
20. Yoon CH, Youn TJ, Ahn S, Choi DJ, Cho GY, Chae IH et al. Korean Heart Failure Registry. Low serum total cholesterol level is a surrogate marker, but not a risk factor, for poor outcome in patients hospitalized with acute heart failure: a report from the Korean Heart Failure Registry. J Card Fail. 2012;18(3):194–201.
21. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. Pharmacol Ther. 2003;99(1):95–112.
22. May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, Bair TL, Campbell BA et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. Am J Cardiol. 2006;98(5):653–658.

Информация об авторах

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: oleynikov@gmail.com.

Хромова Ангелина Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: hromova-a.a@yandex.ru;

Абрамова Евгения Александровна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», e-mail: melnikova1910@gmail.com;

Салямова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Бабина Анастасия Вячеславович — аспирант ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Томашевский Никита Андреевич — студент ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет».

Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: oleynikof@gmail.com;

Angelina A. Khromova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: khromova-a.a@yandex.ru;

Evgenia A. Abramova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: melnikova1910@gmail.com;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Anastasiya V. Babina, MD, Postgraduate Student, Penza State University;

Nikita A. Tomashevsky, Medical Student, Penza State University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24-008.4.131

Нарушения дыхания во время сна у больных с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

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

Контактная информация:
Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
17.12.19 и принята к печати 20.02.20.*

Резюме

Актуальность. Существуют данные об отрицательном влиянии ночной гипоксемии на прогноз у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). При этом информация о распространенности нарушений дыхания во время сна (НДС) в этой группе больных ограничена. **Цель исследования** — изучить наличие и структуру НДС, а также их связь с показателями тяжести основного заболевания в группах пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В одноцентровое проспективное исследование включен 31 пациент (45 % мужчин ($n = 14$), 55 % женщин ($n = 17$)) с ЛАГ и ХТЭЛГ. Всем пациентам проводились комплексная оценка функции внешнего дыхания, полное полисомнографическое исследование, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, клинический и биохимический анализы крови, в том числе определение уровня N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и асимметричного диметиларгинина (ADMA). **Результаты.** НДС преимущественно обструктивного характера выявлены у 74,2 % ($n = 23$) обследованных: из них 38,7 % ($n = 12$) — легкой степени, 22,6 % ($n = 7$) — средней степени, 12,9 % ($n = 4$) — тяжелой степени. Не было выявлено различий между пациентами с наличием НДС и показателями тяжести ЛАГ и ХТЭЛГ. Выявлена связь между индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и показателем ремоделирования камер сердца по данным ЭхоКГ: между ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$); отрицательная взаимосвязь обнаружена между показателем соотношения размеров правого и левого желудочков сердца (ПЖ/ЛЖ) и ИАГ ($p = -0,41$; $p = 0,05$). Низкий средний уровень сатурации кислородом периферической крови в обследованной группе (90,7 %) был ассоциирован с повышенным уровнем NT-proBNP ($p = -0,40$; $p = 0,035$). Повышение уровня ADMA регистрировалось у всех пациентов, но не было ассоциировано с показателями тяжести НДС ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$). **Выводы.** Показана высокая встречаемость НДС у больных ЛАГ и ХТЭЛГ, при этом наличие НДС не ассоциировано с тяжестью легочной гипертензии. Были обнаружены взаимосвязи между рядом показателей тяжести НДС и ЭхоКГ показателями ремоделирования левых камер сердца. Тяжесть ночной гипоксемии в обследованной группе

ассоциирована с повышением уровня NT-proBNP, что согласуется с представлением об отрицательном прогностическом значении ночной гипоксемии у больных ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, нарушения дыхания во сне, легочная гипертензия, гипоксемия

Для цитирования: Дьяченко М. А., Симакова М. А., Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Гончарова Н. С., Свирыев Ю. В., Моисеева О. М. Нарушения дыхания во время сна у больных с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):85–93. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-85-93

Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

M. A. Dyachenko, M. A. Simakova,
L. S. Korostovtseva, M. V. Bochkarev,
N. S. Goncharova, Yu. V. Sviryaev, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg,
Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: maria.simakova@gmail.com

Received 17 December 2019;
accepted 20 February 2020.

Abstract

Background. The data evidence that in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) nocturnal hypoxemia is associated with poor prognosis. Although, data regarding sleep-related breathing disorders (SRBD) prevalence and their association with pulmonary hypertension (PH) severity are scarce. **Objective.** To evaluate the prevalence and the structure of SRBD in patients with PAH and CTEPH and the relationship of SRBD with PH severity. **Design and methods.** In a prospective, single-center study we examined 31 patients (45 % male (n = 14)) with a verified diagnosis of precapillary PH: 22,6 % with IPAH; 9,7 % with PAH associated with congenital heart disease; 64,5 % with CTEPH; 3,2 % with PAH associated with connective tissue disease. Patients underwent a general clinical examination, questionnaires, respiratory tests, full videopolysomnography, electrocardiogram, and heart ultrasound (ECHO) examination, clinical and biochemical blood tests, including the assessment of ADMA and NT-proBNP levels. **Results.** No differences in SRBD pattern in patients with PAH and CTEPH were observed as well as with the severity of PH. A positive correlation was found between the apnea-hypopnea index (AHI) and the end-diastolic left ventricular dimension ($p = 0,54$; $p = 0,005$); the ventricular diameter ratio (RV/LV) negatively correlated with AHI ($p = -0,41$; $p = 0,05$). Low peripheral blood oxygen saturation negatively correlated with NT-proBNP level ($p = -0,40$; $p = 0,035$). ADMA level was increased in all patients, nevertheless no association between ADMA and SRBD severity was found ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$). **Conclusions.** SRBD often occurs among patients with PAH and CTEPH, while the presence of SRBD is not associated with the severity of PH. The severity of SRBD is associated with left heart remodeling. The severity of nocturnal hypoxemia in our group is associated with the increased NT-proBNP level, which is consistent with the idea of a negative prognostic value of nocturnal hypoxemia in patients with PAH and CTEPH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, sleep-related breathing disorders, pulmonary hypertension, hypoxemia

For citation: Dyachenko MA, Simakova MA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Goncharova NS, Sviryaev YuV, Moiseeva OM. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):85–93. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-85-93

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) относятся к редким заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов. Клиническая картина этих патологических состояний чрезвычайно похожа, но различны пусковые механизмы возникновения легочной гипертензии (ЛГ) и способы ее лечения. Известно, что в основе развития ЛАГ лежат первичные структурные изменения артерий и артериол малого круга кровообращения, проявляющиеся гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях — фиброзными изменениями [1]. Ремоделирование сосудов приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), преднагрузки правых камер сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности. В случае ХТЭЛГ исходным триггером заболевания служит резидуальный посттромботический материал в легочной артерии после перенесенного эпизода острой тромбоэмболии. Считается, что в основе развития ХТЭЛГ лежит нарушение процессов фибринолиза, ангиогенеза, что приводит к раннему возникновению фиброзных изменений и развитию вторичной васкулопатии исходно интактных артерий. Общим ключевым звеном в патогенезе ЛГ при ЛАГ и ХТЭЛГ является эндотелиальная дисфункция, ассоциированная со снижением синтеза основных вазодилатирующих (оксида азота, простациклина) и гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан А₂, серотонин), формированием протромботических условий и развитием воспалительных реакций в сосудистой стенке [2]. Альвеолярная гипоксия, свойственная пациентам с нарушениями дыхания во время сна (НДС), может способствовать как возникновению, так и прогрессированию ЛГ за счет развития вазоконстрикторных реакций сосудов малого круга кровообращения [3]. По результатам эпидемиологических исследований, НДС широко распространены среди населения, достигая 23–49 % у мужчин и 9–23 % у женщин [4, 5]. Одним из основных вариантов является синдром

обструктивного апноэ во время сна (СОАС). У пациентов с ЛАГ, по данным разных авторов, НДС встречаются до 70 % случаев и включают в себя не только СОАС, но также периодическое дыхание и ночную гипоксемию [6–8]. Ограниченное число работ посвящено встречаемости НДС среди пациентов с ХТЭЛГ. Единичные исследования оценивали влияние НДС на прогноз пациентов с различными вариантами ЛГ [9–15].

С учетом общности патогенеза ЛАГ и ХТЭЛГ, а также доказанной роли гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции нам представлялось интересным изучить структуру НДС в обозначенных группах и выявить связь этих нарушений с параметрами центральной гемодинамики, показателями ремоделирования камер сердца, а также биомаркерами сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование включен 31 пациент (45 % мужчин ($n = 14$), 55 % женщин ($n = 17$)) с верифицированной данными катетеризации правых камер сердца прекапиллярной ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания капилляров легких < 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед Вуд. Катетеризация правых камер сердца выполнялась с использованием термодилуционного баллонного катетера (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия). Исследование проводилось в положении лежа на спине, без поддержки кислорода. Сердечный выброс определялся методом термодилуции. Расчет ЛСС производился по формуле ЛСС = $[80 \times (\text{среднее давление ЛА-ДЗЛК}) / \text{СВ}]$, где ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, СВ — сердечный выброс [16]. Большинство пациентов составили больные ХТЭЛГ 65 % ($n = 20$), все виды обследования и забор крови осуществлялись до оперативного лечения или назначения медикаментозной терапии. Пациенты с ЛАГ составили 35 % ($n = 11$), из них 63 % ($n = 7$) составили больные с идиопатической ЛАГ; 27 % ($n = 3$) — пациенты с ЛАГ, ассоциированной с корригированными врожденными пороками сердца. У одного пациента диагностирована ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией. Тяжесть клинических проявлений ЛГ у большинства

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ**

Параметр	Без НДС, n = 8	С НДС, n = 23	p
Me (25 %; 75 %)			
Пол, мужчины, n (%)	3 (37,5 %)	11 (47,8 %)	> 0,05
Возраст, годы	45 (32; 68)	53 (29; 91)	> 0,05
II ФК ЛАГ, n	3 (37,5 %)	10 (43 %)	> 0,05
III ФК ЛАГ, n	5 (62,5 %)	13 (57 %)	
SatO ₂ днем, %	94,0 (92,0; 97,0)	95,0 (92,0; 99,0)	> 0,05
Дистанция ТШХ, м	406,5 (125; 482)	392 (165; 540)	> 0,05
SatO ₂ днем, после ТШХ, %	85,0 (73,0; 99,0)	95,0 (92,0; 99,0)	> 0,05
Гемодинамические параметры			
ЦВД, мм рт. ст.	7,5 (0; 28)	7,5 (0; 24)	> 0,05
СИ, л/(мин × м ²)	2,0 (1,3; 2,7)	1,9 (1,0; 2,6)	> 0,05
SvO ₂ , %	60,0 (50,0; 73,0)	57,7 (44,0; 74,0)	> 0,05
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	51,5 (25; 81)	51 (34; 77)	> 0,05
ЛСС, дин × сек/см ⁵	965 (261; 1394)	938 (288; 1725)	> 0,05
Эхокардиографические параметры			
Индекс объема ЛП, мл/м ²	26 (17; 36)	27 (19; 42)	> 0,05
КДР ЛЖ, мм	40,0 (32,0; 52,0)	43,5 (31,0; 51,0)	0,075
ФВ ЛЖ, %	61 (51; 75)	63 (53; 80)	> 0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n	2 (62 %)	13 (41,9 %)	> 0,05
Площадь ПП, см ²	25 (23; 38)	24,5 (14; 48)	> 0,05
ПЖ базальный размер, мм	45,5 (40; 58)	46 (35; 68)	> 0,05
ПЖ/ЛЖ	1,36 (1,0; 1,6)	1,25 (1,0; 1,8)	> 0,05
TAPSE, мм	16 (11; 19)	18 (12; 23)	> 0,05
FAC, %	28 (22; 36)	30 (15; 37)	> 0,05
TAVS, см/сек	10 (6; 12)	10 (5; 14)	> 0,05
РСДЛА, мм рт. ст.	105 (54; 120)	80 (55; 110)	> 0,05
Параметры функции внешнего дыхания			
ОФВ1, %	96,0 (68,0; 122,0)	100,0 (63,7; 133,0)	> 0,05
СОС 25–75, %	53,5 (36,0; 75,0)	76,0 (1,1; 122,0)	> 0,05
ЖЕЛ, %	100,0 (82,0; 134,0)	107 (71,0; 138,0)	> 0,05
ОЕЛ, %	100,0 (87,0; 117,0)	101 (82,0; 140,0)	> 0,05
Индекс Тиффно, %	81,5 (64,0; 99,0)	81,0 (64,0; 108,0)	> 0,05
ДСЛ, %	64,0 (51,0; 83,0)	67,5 (31,0; 93,0)	> 0,05

Примечание: НДС — нарушения дыхания во время сна; ФК — функциональный класс; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; SatO₂ — сатурация крови кислородом; ТШХ — тест шестиминутной ходьбы; ЦВД — центральное венозное давление; СИ — сердечный индекс; SvO₂ — смешанная венозная сатурация; ЛА — легочная артерия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ЛП — левое предсердие; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле; TAVS — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; СОС — средняя объемная скорость; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОЕЛ — общая емкость легких; ДСЛ — диффузионная способность легких.

пациентов — 61,3 % (n = 18) — соответствовала III функциональному классу (ФК) (ВОЗ), у 38,7 % (n = 12) — II ФК (ВОЗ) (табл. 1).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, комплексная оценка функции внешнего дыхания, эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование (аппарат VIVID 7D, General Electric,

США) по стандартному протоколу, полное полисомнографическое исследование (Embla, Natus, США) в условиях стационара (регистрировались электроэнцефалограмма — отведения С3, С4, О1, О2; дыхательный поток, движения грудной клетки и брюшной стенки, электромиограмма, электрокардиограмма, пульсоксиметрия, электроокуло-

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ПОЛИСОМНОГРАФИИ
В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Параметр	Без НДС, n = 8	С НДС, n = 23	p
Me (25 %; 75 %)			
Индекс апноэ/гипопноэ, эпизоды/час	2,6 (0,6; 4,9)	12,0 (5,2; 95,0)	< 0,01
Индекс десатурации, эпизоды/час	3,3 (1,4; 13,3)	16,7 (0,0; 82,6)	0,004
Средняя сатурация O ₂ общая, %	90,7 (86,2; 96,0)	90,7 (72,3; 94,8)	> 0,05
Минимальная сатурация O ₂ , %	85,5 (80,0; 96,0)	82,0 (53,0; 88,0)	> 0,05
Продолжительность SpO ₂ < 90 %, минуты	95,8 (0,0; 404,8)	135,0 (0,4; 561,2)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время REM-сна, %	89,8 (84,9; 95,3)	91,2 (64,3; 94,0)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время NREM-сна, %	89,7 (86,4; 95,2)	90,9 (73,3; 95,0)	> 0,05
Средняя SatO ₂ во время периодов бодрствования, %	91,5 (86,1; 96,0)	92,1 (75,7; 95,4)	> 0,05

Примечание: НДС — нарушения дыхания во сне; REM — стадия быстрого сна; NREM — стадия медленного сна.

грамма, движения нижних конечностей; оценка структуры сна и расчет дыхательных нарушений проведены согласно критериям Американской ассоциации специалистов по медицине сна 2014 года [17]). Определение уровня N-терминального натрийуретического пропептида (NT-proBNP) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции был выбран асимметричный диметиларгинин (ADMA) (ИФА) [18–19]. Физическая работоспособность оценивалась с помощью теста шестиминутной ходьбы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 19.0 (США). С учетом малой выборки и ненормального распределения данных использовались методы непараметрической статистики. Для сравнения групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения долей категориальных переменных проводился частотный анализ с определением точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми переменными применялся корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при p-уровне менее 0,05.

Результаты

НДС преимущественно обструктивного характера выявлены у 74,2 % (n = 23) обследованных: из них 38,7 % (n = 12) — легкой степени, 22,6 % (n = 7) — средней степени, 12,9 % (n = 4) — тяжелой степени. У 35 % (n = 11) пациентов зарегистрированы эпизоды периодического дыхания во сне. По результатам полисомнографии пациенты

были разделены на 2 группы — в первую группу были включены пациенты с НДС (индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) 5 эпизодов в час сна и более), вторую группу составили пациенты без нарушений дыхания во сне (табл. 2). Пациенты двух групп не различались по показателям функционального статуса, гемодинамики малого круга кровообращения, ЭхоКГ и уровню биомаркеров. В обеих группах обращал на себя внимание низкий уровень сатурации периферической крови кислородом, в среднем составивший $90,7 \pm 6,5\%$, при этом в группе пациентов с нарушениями дыхания во сне среднее значение сатурации оказалось крайне низким — $72,3 \pm 3,5\%$. При этом наличие НДС не было ассоциировано с уровнем периферической сатурации крови по данным пульсоксиметрии во сне и во время бодрствования.

Обнаружена прямая связь между ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$). При увеличении ИАГ отмечалась тенденция к уменьшению соотношения размеров правого и левого желудочков сердца (ПЖ/ЛЖ) ($p = -0,41$; $p = 0,05$).

Уровень NT-proBNP у пациентов с НДС и без НДС не различался. Тем не менее обнаружена взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и средним уровнем сатурации периферической крови в ночное время во всей группе ($p = -0,40$; $p = 0,035$).

У всех пациентов отмечалось повышение уровня ADMA, при этом значимых различий между группами не наблюдалось: в группе пациентов с наличием НДС средний уровень ADMA составил 0,88 ммоль/л [0,67; 1,38], тогда как среди пациентов без НДС 0,79 [0,47; 0,98] ммоль/л ($p = 0,6$). Взаимосвязи между уровнем ADMA и показателями тяжести НДС не было выявлено ($\chi^2 = 2,97$; $p = 0,085$).

Обсуждение

Наличие у пациента НДС (особенно это справедливо для СОАС) приводит к фрагментации сна и повышению активности симпатической системы, отрицательным колебаниям внутригрудного давления, интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии артериальной крови, что стимулирует выработку циркулирующих вазоактивных субстанций, а также каскад механизмов повреждения эндотелия сосудов с повышением числа адгезивных молекул, играющих основную роль в патогенезе атеросклероза и различных кардиоваскулярных заболеваний [21]. Многочисленные работы по изучению СОАС свидетельствуют о том, что гипоксия, гиперкапния и измененное внутригрудное давление вызывают транзиторное повышение давления в легочной артерии во время эпизода апноэ и некоторое время после него. В ряде работ выявлена дневная ЛГ у пациентов с обструктивным апноэ во сне [22, 23]. При этом спорным остается вопрос о том, является ли обструктивное апноэ во время сна независимым фактором, способствующим ЛГ, или же сопутствующая легочная или кардиальная патология и дневная гипоксемия являются сочетанными детерминантами развития ЛГ. В этом аспекте крайне интересна работа М. Hetzel с соавторами (2003), включившая 49 пациентов с верифицированным СОАС разной степени тяжести без самостоятельной бронхолегочной патологии [24]. Всем больным была выполнена катетеризация правых камер сердца в покое и на фоне нагрузочного теста. У 6 пациентов (12%) была выявлена ЛГ покоя, определенная как повышение срДЛА > 20 мм рт. ст., при этом у 4 из них значение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) превышало 12 мм рт. ст. У 39 пациентов (80%) регистрировалась ЛГ на фоне нагрузочного теста, определяемая как срДЛА > 30 мм рт. ст. Важно, что у 25 из этих больных нарастание ЛГ происходило на фоне нарастания значения ДЗЛА > 20 мм рт. ст. Ни у кого из обследованной группы не было выявлено повышения ЛСС > 120 дин $\times$ сек/см⁵, что в сочетании со значением ДЗЛА указывает на преимущественно посткапиллярный вариант ЛГ [24]. Наличие у 41% пациента из обследованной группы артериальной гипертензии и повышенного индекса массы тела в качестве независимых факторов риска повышения срДЛА ($R^2 = 0,39$; $p = 0,0004$), вероятно, указывает на наличие диастолической дисфункции левого желудочка как причины повышения ДЗЛА.

Предположение об ассоциации ЛГ у пациентов с СОАС с патологией левых камер сердца подкрепляется большим числом отечественных и зарубежных работ, посвященных изучению взаимосвязи НДС с такими заболеваниями, как гипертониче-

ская болезнь, ожирение и метаболический синдром [25–27]. Полученные данные нашли отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2015 года по диагностике и ведению пациентов с ЛГ, в которых для больных ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, рекомендован скрининг на наличие НДС (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

Значимо меньше работ посвящено оценке распространенности НДС среди пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. По результатам нашего исследования, встречаемость НДС в этих группах составляла 74,2%, что существенно выше среднепопуляционного уровня [4, 5]. Эти данные сопоставимы с показателями, полученными другими авторами, исследовавшими НДС у пациентов с ЛАГ. Так, встречаемость СОАС, наиболее распространенного варианта НДС, по некоторым данным, достигает 70% среди пациентов с ЛАГ [6–8]. В исследовании R. Dumitrascu и соавторов (2013) было включено 169 человек с прекапиллярной ЛГ, у которых в 26,6% случаев по результатам полисомнографии ИАГ составил более 10 эпизодов в час сна [14]. Можно предположить, что встречаемость НДС с ИАГ ≥ 5 эпизодов в час сна была еще выше. Наиболее многочисленным исследованием на сегодняшний день остается работа М. Nagaoka и соавторов (2018), включившая 151 пациента с ЛАГ с периодом наблюдения около 3 лет [9]. НДС встречались у 30% пациентов, что значительно ниже, чем в нашей группе, и, возможно, связано с включением в анализ только лиц с СОАС. Из показателей гемодинамики малого круга кровообращения в группе с СОАС отмечалась тенденция к более высокому значению ЛСС по сравнению с пациентами с ЛАГ без СОАС ($14,2 \pm 10,2$ против $11,3 \pm 7,5$ ед Вуда, $p = 0,055$). Однако по уровню NT-proBNP и показателям функционального статуса группы не различались. Отсутствие различий по показателям функционального статуса, гемодинамики малого круга кровообращения, ЭхоКГ и уровню NT-proBNP у пациентов с НДС и без них в нашем исследовании, вероятно, связано с малой выборкой. Интересна для дальнейшего обсуждения выявленная нами положительная корреляция между индексом ИАГ и конечно-диастолическим размером левого желудочка ($p = 0,54$; $p = 0,005$) и отрицательная корреляция между ИАГ и значением отношения размера правого желудочка к левому ($p = -0,41$, $p = 0,05$). Эти данные, на наш взгляд, поддерживают гипотезу об ассоциации СОАС в основном с патологией левых камер сердца.

При анализе полученных в настоящем исследовании данных обращал на себя внимание низкий уровень сатурации периферической крови кислоро-

дом, составивший $90,7 \pm 6,5\%$. При этом в группе пациентов с НДС среднее минимальное значение сатурации кислородом периферической крови оказалось крайне низким — $72,3 \pm 3,5\%$. Вместе с тем не установлено ассоциации НДС с уровнем сатурации периферической крови по данным пульсоксиметрии во сне и во время бодрствования, что указывает на ЛГ как основную причину выраженной гипоксемии у наших больных. Отмечена отрицательная связь между уровнем NT-proBNP ($1387 [345; 3023]$ пг/мл) и средним уровнем сатурации периферической крови в ночное время во всей обследованной группе ($p = -0,40$; $p = 0,035$), что говорит о десатурации как о маркере тяжести ЛГ. Эти данные согласуются с выводами работы М. Nagaoka и соавторов (2018), демонстрирующими отсутствие влияния наличия НДС на прогноз пациентов с ЛАГ и отрицательного прогностического значения такого показателя, как ночная гипоксемия ($p = 0,008$). Авторы рекомендуют поддерживать уровень ночной сатурации периферической крови более 90% с помощью кислородотерапии [9]. Таким образом, гипоксемия, которая выявляется у больных ЛГ, тесно связана с основным заболеванием (ЛАГ или ХТЭЛГ), а присутствие НДС потенцирует ее за счет увеличения степени десатурации в ночное время. Кроме того, гипоксемия, обусловленная НДС, дополнительно ухудшает функциональное состояние эндотелия, о чем косвенно свидетельствует высокий уровень ADMA в обследованной нами группе больных.

Существуют работы, свидетельствующие о влиянии CPAP-терапии на степень оксидативного стресса, являющегося одним из ключевых факторов развития эндотелиальной дисфункции [28–30]. Вместе с тем данные о влиянии CPAP на выраженность ЛГ противоречивы. В одном из первых исследований эффекта создания положительного давления в дыхательных путях на гемодинамику малого круга кровообращения Е. Sforza и соавторы (1990) обследовали группу пациентов с СОАС, состоящую из 7 человек. Пациентам выполнялась катетеризация правых камер сердца до и через год после курса CPAP-терапии. Несмотря на то, что у пациентов наблюдалось улучшение сатурации крови кислородом, проведенная терапия не оказала влияния на уровень давления в легочной артерии [31]. В работе М. Alchanatis и соавторов (2001) у 6 пациентов с ЛГ показано значительное снижение среднего давления в легочной артерии (с $25,6 \pm 4,0$ до $19,5 \pm 1,6$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) после 6 месяцев CPAP-терапии [32]. Аналогичные результаты получили в проспективном исследовании, включавшем 22 пациентов с ЛГ: после 4 месяцев CPAP-терапии отмечено статистически значимое снижение среднего давления в легочной

артерии с $17,0 \pm 1,2$ до $14,5 \pm 0,8$ мм рт. ст. Таким образом, авторы пришли к выводу о целесообразности проведения CPAP-терапии у пациентов с СОАС с целью снижения давления в легочной артерии [33]. Однако для оценки влияния CPAP-терапии на уровень ЛГ и прогноз больных с ЛАГ и ХТЭЛГ необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Заключение

По данным проведенного исследования встречаемость НДС у больных ЛАГ и ХТЭЛГ достигает 70% , при этом преимущественно регистрируются НДС легкой и средней степени тяжести. В большинстве случаев они представлены нарушениями обструктивного генеза, однако в 35% случаев регистрируются эпизоды периодического дыхания. Наличие и выраженность НДС не ассоциированы с функциональным классом ЛГ и степенью нарушений гемодинамики малого круга кровообращения. Показатели тяжести НДС ассоциированы с ЭхоКГ параметрами, характеризующими ремоделирование левых камер сердца. Вне зависимости от наличия НДС у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ отмечается повышение ADMA, что подчеркивает ключевую роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании этих заболеваний. У обследованных больных выраженность ночной гипоксемии ассоциирована с повышением уровня NT-proBNP, доказанного маркера неблагоприятного прогноза в этой группе больных, что согласуется с представлением об отрицательном прогностическом значении ночной гипоксемии у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Принимая во внимание ограниченность исследуемой выборки, представляется перспективным дальнейшее изучение распространенности и механизмов влияния НДС на тяжесть состояния и прогноз больных ЛАГ и ХТЭЛГ и возможности коррекции выявленных нарушений с помощью CPAP-терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinge JR, Nicolls MR et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
2. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112 doi:10.1183/16000617.0112-2016
3. Wu X, Lu W, He M, Chen H, Chen Y, Duan X et al. Structural and functional definition of pulmonary vein system in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension rat model.

Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(3):555–569. doi:10.1152/ajpcell.00289.2019

4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704

5. 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 Resp Med*. 2015;30(3(4):310–318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0

6. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47–55. doi:10.1378/chest.11–3124

7. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;133(6):1375–1380. doi:10.1378/chest.07–3035

8. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894–899. doi:10.1378/chest.120.3.894

9. Nagaoka M, Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Finger M, Inami T et al. Nocturnal hypoxemia, but not sleep apnea, is associated with a poor prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2018;82(12):3076–3081. doi:10.1253/circj.CJ-18-0636

10. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, Grimminger F, Olschewski H, Seeger W. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;19(4):658–663. doi:10.1183/09031936.02.00225102

11. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, Avecillas JF, McCarthy K, Marlow S et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;131(1):109–117. doi:10.1378/chest.06-1378

12. Minic M, Granton JT, Ryan CM. Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):277–283. doi:10.5664/jcsm.3528

13. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000;55(11):934–939. doi:10.1136/thorax.55.11.934

14. Dumitrascu R, Tiede H, Eckermann J, Mayer K, Reichenberger F, Ghofrani HA et al. Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension. *Sleep Med*. 2013;14(3):247–251. doi:10.1016/j.sleep.2012.11.013

15. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120(3):894–899. doi:10.1378/chest.120.3.894

16. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.

17. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification, Version 2.2. American Academy of Sleep, Darien, IL, 2015. [Electronic resource]. Available at: <http://www.aasmnet.org/resources/pdf/scoring-manual-preface.pdf> (Accessed January 25, 2017).

18. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1414–1418. doi:10.1378/chest.120.3.894

19. Gorenflo M, Zheng C, Werle E, Fiehn W, Ulmer HE. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(4):489–492. doi:10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0

20. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1154–1160. doi:10.1164/rccm.200702-278OC

21. Javaheri S, Javaheri A. Sleep apnea, heart failure, and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):315–320. doi:10.1007/s11897-013-0167-3

22. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):416–422. doi:10.1164/ajrcm.149.2.8306039

23. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 1995;8(4):537–541.

24. Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181(3):157–166. doi:10.1086/679995

25. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384. doi:10.1056/NEJM200005113421901

26. Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Свиричев Ю. В. Артериальная гипертензия и нарушения сна. Эффективная фармакотерапия. 2018;35: (24)56–65. [Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev Yu V. Arterial hypertension and breathing disorders. Effective Pharmacotherapy. 2018;35:(24)56–65. In Russian].

27. Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В., Шемеровский К. А. Нарушения ритма сна-бодрствования и метаболический синдром. Метаболический синдром. Фундаментальные и клинические аспекты — от теории к практике. 2018:5–6. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev UV, Shemerovskiy KA. Disorders of the rhythm of sleep-wakefulness and metabolic syndrome. Metabolic syndrome. Fundamental and clinical aspects — from theory to practice. 2018:5–6. In Russian].

28. Varadharaj S, Porter K, Pleister A, Wannemacher J, Sow A, Jarjoura D et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling: a novel pathway in osa induced vascular endothelial dysfunction. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;207:40–47. doi:10.1016/j.resp.2014.12.012

29. Muñoz-Hernandez R, Vallejo-Vaz AJ, Sanchez Armengol A, Moreno-Luna R, Caballero-Eraso C, Macher HC et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, endothelial function and markers of endothelialization. Changes after CPAP. *PLoS One*. 2015;10(3):0122091. doi:10.1371/journal.pone.0122091

30. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology*. 2016;67(4):364–374. doi:10.1177/0003319715590558

31. Sforza E, Krieger J, Weitzenblum E, Apprill M, Lampert E, Ratamaharo J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Resp Dis*. 1990;141(4Pt1):866–870.

32. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration*. 2001;68(6):566–572. doi:10.1093/eurheartj/ehi807

33. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):152–158. doi:10.1164/ajrccm.165.2.2010092

Информация об авторах

Дьяченко Майя Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Свириев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательской лаборатории артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Author information

Maya A. Dyachenko, MD, Junior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Mariya A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Yuriy V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Head, Research Department for Non-coronary Myocardial Diseases, Director, Institute for Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:61

Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек

С. А. Панарина¹, Ю. С. Юдина¹, М. В. Ионов^{1, 2},
Н. Г. Авдоница¹, И. В. Емельянов¹, Е. Ю. Васильева¹,
Е. А. Китаева¹, Д. А. Зверев¹, Н. Э. Звартау^{1, 2},
А. О. Конради^{1, 2}

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

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Панарина Светлана Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
31.12.19 и принята к печати 06.02.20.

Резюме

Цель исследования — оценить динамику функционального состояния почек у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) после процедуры радиочастотной абляции (РЧА) почечных симпатических нервов в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления (АД) и исходного состояния почек. **Материалы и методы.** В исследование включены 22 человека с РАГ (9 мужчин), средний возраст $56,1 \pm 10,2$ года, прошедшие процедуру РЧА симпатических нервов почек (Symplicity RDN System, Medtronic, США). Пациентам проводились измерения «офисных» значений АД, суточное мониторирование АД (СМАД) (Spacelabs, США), оценка центрального аортального давления (ЦАД) (Sphygmocor, AtCor Medical, Австралия), ультразвуковая доплерография почечных артерий (УЗДГ), измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, уровня альбуминурии и маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и KIM-1 (молекула повреждения почек 1-го типа) и NGAL (липокалин) исходно и спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после РЧА симпатических нервов почек. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетной формулы CKD-EPI. **Результаты.** В зависимости от степени снижения уровня АД после процедуры все пациенты были распределены на 3 группы: 1 — повышение АД выше 0 мм рт. ст.; 2 — снижение АД от 0 и до -30 мм рт. ст.; 3 — снижение АД ниже 31 мм рт. ст. Спустя 3 месяца наблюдения отмечалось повышение уровня цистатина С в крови в группе с избыточным снижением среднесуточных значений систолического АД (САД) ($1,06 \pm 0,41$; $0,93 \pm 0,18$ и $1,22 \pm 0,23$ нг/мл; $F = 2,882$; $p = 0,04$) и повышение уровня KIM-1 при снижении «офисных» значений диастолического АД (ДАД) ($2,18 \pm 1,94$; $1,53 \pm 1,02$ и $4,41 \pm 0,97$ пг/мл; $F = 3,663$; $p = 0,03$). Через 6 месяцев — повышение уровня креатинина крови при снижении среднесуточного САД ($78,3 \pm 3,7$; $88,2 \pm 6,8$ и $142,0 \pm 8,8$ мкмоль/л; $F = 61,987$; $p = 0,004$) и центрального аортального диастолического АД (ЦАДд) ($83,4 \pm 8,2$; $82,0 \pm 8,0$ и $142,0 \pm 9,4$ мкмоль/л; $F = 23,476$; $p = 0,01$), а также повышение уровня L-FABP мочи при выраженном снижении «офисных» значений ДАД ($3531,3 \pm 1795,0$; $997,5 \pm 1096,8$ и $7351,7 \pm 3297,0$ пг/мл; $F = 12,103$; $p = 0,002$). **Заключение.** Повышение

исследуемых биомаркеров и снижение функции почек у пациентов после выполнения операции может быть связано с агрессивным снижением уровня АД, в связи с чем можно предположить возникновение феномена J-образной кривой в отношении почек.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, биомаркеры поражения почек, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Китаева Е. А., Зверев Д. А., Звартану Н. Э., Конради А. О. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106

Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome

S. A. Panarina¹, Yu. S. Yudina¹, M. V. Ionov^{1,2},
N. G. Avdonina¹, I. V. Emelyanov¹, E. U. Vasileva¹,
E. A. Kitaeva¹, D. A. Zverev¹, N. E. Zvartau^{1,2},
A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Panarina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Received 31 December 2019;
accepted 6 February 2020.

Abstract

Objective. To investigate the dynamics of renal function in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation depending on the degree of central and peripheral blood pressure (BP) reduction and the baseline state of the kidneys. **Design and methods.** A total of 22 patients (mean age $56,1 \pm 10,2$ years, 9 males) with treated resistant hypertension undergoing bilateral renal denervation (RDN) (Symplicity RDN System, Medtronic, USA) were included. Office BP measuring, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) (SpaceLabs 90207, USA), applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia) with the calculation of central aortic blood pressure (CAP), Doppler ultrasonography (Vivid 7 dimension) were obtained at baseline and at 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after RDN. Urine levels of NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule 1), L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein), albuminuria and serum levels of cystatin C (sCysC) and creatinine (sCr) were measured by quantitative enzyme immunoassay at baseline and at 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after RDN. Glomerular filtration rate was estimated by the level of sCr and sCysC by CKD-EPI formula. **Results.** All patients were divided into 3 groups according BP reduction: 1 — BP increase above 0 mm Hg; 2 — BP reduction from 0 to -30 mm Hg; 3 — BP reduction by > 31 mm Hg. An increased sCysC was registered in a group with decreased 24-hour systolic BP ($1,06 \pm 0,41$; $0,93 \pm 0,18$ and $1,22 \pm 0,23$ ng/mL; $F = 2,882$; $p = 0,04$) and increased urine KIM-1 level — in a group with decreased office diastolic BP ($2,18 \pm 1,94$; $1,53 \pm 1,02$ and $4,41 \pm 0,97$ pg/mL; $F = 3,663$; $p = 0,03$) at 3-month follow-up. An increased sCr level was registered in a group with decreased 24-hour systolic BP ($78,3 \pm 3,7$; $88,2 \pm 6,8$ and $142,00 \pm 8,8$ $\mu\text{mol/L}$; $F = 61,987$; $p = 0,004$) and diastolic CAP ($83,4 \pm 8,2$; $82,0 \pm 8,0$ and $142,0 \pm 9,4$ $\mu\text{mol/L}$; $F = 23,476$; $p = 0,01$), also an increased urine L-FABP level — in a group with decreased office diastolic BP ($3531,3 \pm 1795,0$; $997,5 \pm 1096,8$ and $7351,7 \pm 3297,0$ pg/mL; $F = 12,103$; $p = 0,002$) at 6-month follow up. **Conclusions.** Renal

function worsening in patients during the period of maximum BP lowering may be associated with an excessive BP reduction. Therefore, we can suggest the occurrence of the J-curve phenomenon in relation to the kidneys.

Key words: renal denervation, resistant arterial hypertension, biomarkers of kidney injury, chronic kidney disease

For citation: Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasileva EU, Kitaeva EA, Zverev DA, Zvartau NE, Konradi AO. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет лидирующие позиции среди сердечно-сосудистых заболеваний и, по прогнозам специалистов, не собирается отступать. И хотя истинно РАГ не является часто встречающейся формой заболевания, прогноз при ней существенно хуже, чем при контролируемой АГ, а поражения органов-мишеней высокого АД весьма значительны [1]. РЧА симпатических почечных нервов — один из новейших интервенционных методов лечения РАГ, представляющий собой малотравматичную процедуру, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишенную системных побочных эффектов. Опыт применения РЧА насчитывает уже более 10 лет, и на сегодняшний день в мире проведено уже несколько тысяч успешных вмешательств, активно ведутся клинические исследования, первые из которых продемонстрировали существенное и стойкое снижение уровня АД на протяжении 3 лет наблюдения [2, 3], в том числе и в серии исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, в которых также была доказана безопасность данной процедуры в отношении хирургических осложнений и состояния почечных артерий [4, 5].

Еще одним опасением при применении данного метода является его возможное негативное влияние на функцию почек. Так, по данным стандартных маркеров поражения почек, в частности СКФ, измеренной по креатинину крови, в исследованиях Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2, а также по данным Глобального регистра (Medtronic RDN Global Registry), в течение 3 лет наблюдения не было выявлено клинически значимого снижения функции почек [6–8]. Однако уровень креатинина крови с последующей оценкой СКФ, а также альбуминурия — маркеры, в основном отражающие повреждение гломерулярного аппарата, свидетельствуют уже, как правило, о далеко зашедшем и преимущественно необратимом повреждении почек. В настоящее время многочисленные исследования доказали преимущество некоторых более ранних специфических биомаркеров поражения почек при диагностике хронической болезни почек, гипертензивной нефропатии: среди них такие маркеры, как цистатин

C, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин), KIM-1 (kidney injury molecule 1, молекула повреждения почек 1-го типа) и L-FABP (liver-type fatty acid binding protein, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) [9]. Между тем значение подобных показателей раннего поражения почек при РАГ, отражающих преимущественно тубулоинтерстициальные изменения почечной ткани на доклинической стадии поражения почек и, главным образом, на фоне проведения радиочастотных воздействий на почечные артерии, остается неизвестным. Использование новых маркеров в качестве оценки функции почек после проведения РЧА симпатических нервов почек было впервые продемонстрировано в зарубежном исследовании F. Mahfoud с соавторами (2012), в котором впервые используется СКФ, измеренная по цистатину С крови. Средние показатели цистатина С и СКФ, а также экскреция альбумина с мочой после РЧА не изменялись, а количество пациентов с альбуминурией уменьшилось [10]. В свою очередь О. Дёйт с соавторами (2016) представили результаты наблюдений за пациентами после проведения РЧА (n = 64), среди которых было 8 пациентов с расчетной СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², при этом показатели функции почек (креатинин, СКФ, а также цистатин С, NGAL и KIM-1) в сыворотке крови в ранний послеоперационный период (24 и 48 часов после операции, а также через 3 месяца наблюдения) оставались неизменными [11].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные весьма противоречивы и напрямую не свидетельствуют о значимом почечном повреждении. Кроме того, все исследования, касающиеся функции почек после проведения процедуры с использованием более ранних маркеров поражения почек, охватывали лишь краткосрочный период наблюдения (до 3 месяцев после проведения процедуры), не проводились исследования динамики данных маркеров спустя 12 месяцев и более после проведения процедуры, а также исследование маркеров проводилось в образцах сыворотки крови, а не в моче, что является более специфичным методом выявления маркеров поражения почек. При этом ни в одной работе не проводилась оценка изменения функции почек после процедуры с использованием

новых структурно-функциональных маркеров в зависимости от исходного состояния почек и степени снижения уровня АД, в том числе и центрального.

Это важно, так как больные РАГ характеризуются выраженным поражением органов-мишеней и при агрессивном снижении уровня АД, которое наблюдается у части больных, не исключен риск возникновения гипоперфузии органов, в том числе и почек, что может лежать в основе возникновения феномена J-образной кривой. И хотя наличие данного феномена не доказано в отношении почек, в некоторых исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное влияние избыточного снижения уровня АД на их функцию [12]. Можно предположить, что использование более ранних биомаркеров позволит лучше оценить безопасность процедуры РЧА симпатических нервов почек в зависимости как от исходного состояния почек, так и от степени снижения уровня АД после процедуры в более долгосрочном периоде наблюдения, определить предикторы ее эффективности и, возможно, выделить группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной.

Цель исследования — оценить динамику функционального состояния почек у больных РАГ после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления и исходного состояния почек.

Материалы и методы

Клиническое одноцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности РЧА симпатических нервов почек у пациентов с РАГ было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Всего в исследование было включено 22 человека (из них 9 мужчин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст пациентов составил $56,1 \pm 10,2$ года, возраст мужчин — $52,8 \pm 13,3$ года, возраст женщин — $58,4 \pm 7,0$ года) с наличием у них истинной резистентности к антигипертензивной терапии и обратившихся за консультацией в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для обследования и коррекции/подбора антигипертензивной терапии в период с 2012 по 2015 год. В рамках предоперационного обследования пациентам также проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в сосудистом режиме для подтверждения соответствия пациентов анатомическим критериям проведения процедуры.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 20 до 65 лет;

2. АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. на фоне ежедневного регулярного приема 3 антигипертензивных препаратов и более, один из которых диуретик;

3. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

1. Наличие вторичной артериальной гипертензии;
2. Выраженное нарушение функции почек (исходное снижение СКФ < 45 мл/мин);

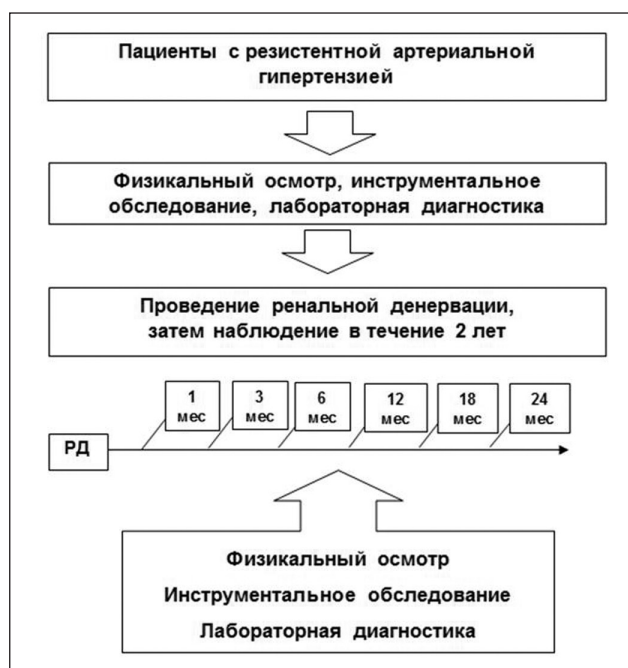
3. Верифицированные стенозы почечных артерий или анатомические особенности почечных сосудов: диаметр почечных артерий менее 4 мм (при удвоении почечной артерии решение принималось индивидуально);

4. Предшествующее стентирование почечной артерии по поводу реноваскулярной артериальной гипертензии;

5. Наличие значимой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, сахарного диабета, гипо- или гипертиреоза, ожирения с индексом массы тела > 40 кг/м², заболеваний печени, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, злоупотребления алкоголем, беременности, лактации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Процедура РЧА симпатических почечных нервов осуществлялась после контрольной рентген-ангиографии через бедренную артерию стандартно

по методике Сельдингера (6F) при помощи специализированной системы эндоваскулярной абляции Symplicity компании (Medtronic Inc, Mountain View, Канада). РЧА ствола почечной артерии выполнялась билатерально по спирали от дистальной части почечной артерии (от бифуркации) к устью под контролем температурного режима специальным датчиком с целевым значением температуры концевых электродов 40–75 °С, с максимальной мощностью энергии 8 ватт и продолжительностью до 2 минут в условиях рентгеноперационной. Максимальное количество воздействий не превышало 8, и каждое воздействие выполнялось на расстоянии более 5 мм друг от друга в продольно-вращательном направлении. Каждое радиочастотное воздействие длилось обычно 120 секунд. Средняя длительность процедуры в среднем составила 35–45 минут.

Клиническое и лабораторное обследование пациентов включало в себя: измерения «офисных» значений АД (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013), СМАД с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США) по стандартной методике, оценку систолического и диастолического аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) методом аппланационной тонометрии при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австралия), УЗИ почечных артерий с оценкой спектра кровотока на аппарате Vivid-7 (General Electric, США) в В-режиме в магистральных, междолевых и дуговых артериях, исследование уровня креатинина в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуно-

ферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, измерение ренина и альдостерона крови с определением альдостерон-ренинового соотношения методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы EIA-5125 для ренина и EIA-5298 для альдостерона на 96 определений каждый), измерение цистатина С в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением (набор 04975723190 Цистатин С Tina-quant Cystatin C, 96 определений), определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (набор HK404 Liver-FABP, FABP1, 192 определения) и KIM-1 (ИФА набор CSB-EL010144HU Human Kidney injury molecule 1, Kim-1 ELISA Kit, 96 определений) методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа (набор 1P3725 ARC NGAL, 100 определений). Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 27 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл. Расчет СКФ проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетной формулы CKD-EPI. МСКТ проводилась на аппарате Magnetom Tria aTim 3 T Siemens (Германия).

Перед включением в исследование отменялись препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, антагонисты альдостерона за 14 дней до проведения планируемых исследований (период «отмыва»), с заменой данных препаратов на альфа-адреноблокаторы, агонисты

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ РАДИОЧАСТОТНУЮ АБЛАЦИЮ ПОЧЕЧНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ**

Показатели	Пациенты с РАГ, перенесшие оперативное вмешательство (n = 22)
Средний возраст, годы	56,5 (27; 65)
Пол (м/ж), количество	9/13
Рост, м	1,6 (1,5; 1,9)
ИМТ, кг/м ²	29,9 (25,0; 35,5)
Длительность АГ, годы	21 (5; 50)
АД, «офисное», мм рт. ст.	159,0 (143; 221) / 103 (91; 138)
ССАД, мм рт. ст.	160,0 (147; 192) / 101,5 (92; 125)
ЦАД, мм рт. ст.	151,0 (134; 193) / 95,5 (72; 137)
Креатинин крови, мкмоль/л	73,0 (50; 149)
СКФ CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	90,5 (47; 106)
Доля пациентов с ХБП С3а стадии, %	13,6

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ССАД — среднесуточное систолическое артериальное давление; ЦАД — центральное аортальное диастолическое давление; СКФ CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина крови; ХБП — хроническая болезнь почек; РАГ — резистентная артериальная гипертензия. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

I₁-имидазолиновых рецепторов при отсутствии противопоказаний к их применению. В последующем после выполнения оперативного вмешательства все пациенты получали стандартизованную терапию (три и более антигипертензивных препарата, с обязательным включением препаратов из группы ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов к АПГ, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, а также диуретических препаратов), глобального изменения классов и количества принимаемых препаратов не происходило в течение всего периода наблюдения. Лишь у трех пациентов были уменьшены дозы блокаторов кальциевых каналов в связи с выраженным снижением АД после проведения процедуры. В процессе наблюдения все пациенты были инструктированы о необходимости сохранения прежнего режима приема лекарственной терапии. Оценка приверженности пациентов к лечению оценивалась при помощи стандартного опроса на визитах.

Общая характеристика группы пациентов, перенесших операцию РЧА почечных симпатических нервов, представлена в таблице 1.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 22.Ru (StatSoft Inc., Tulsa, OK, США). Для показателей, заметно отличающихся от нормального распределения, результаты представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Применялись методы описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках при распределениях, отличающихся от нормального, применялись непараметрические тесты Уилкоксона, ANOVA с использованием критерия Данна для post-hoc сравнений. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. Все участники исследования подписывали информированное согласие до включения в исследование. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством РФ.

Результаты

На протяжении 2 лет наблюдения результаты обследования доступны у 22 человек. Ни в одном случае не было выявлено признаков повреждения

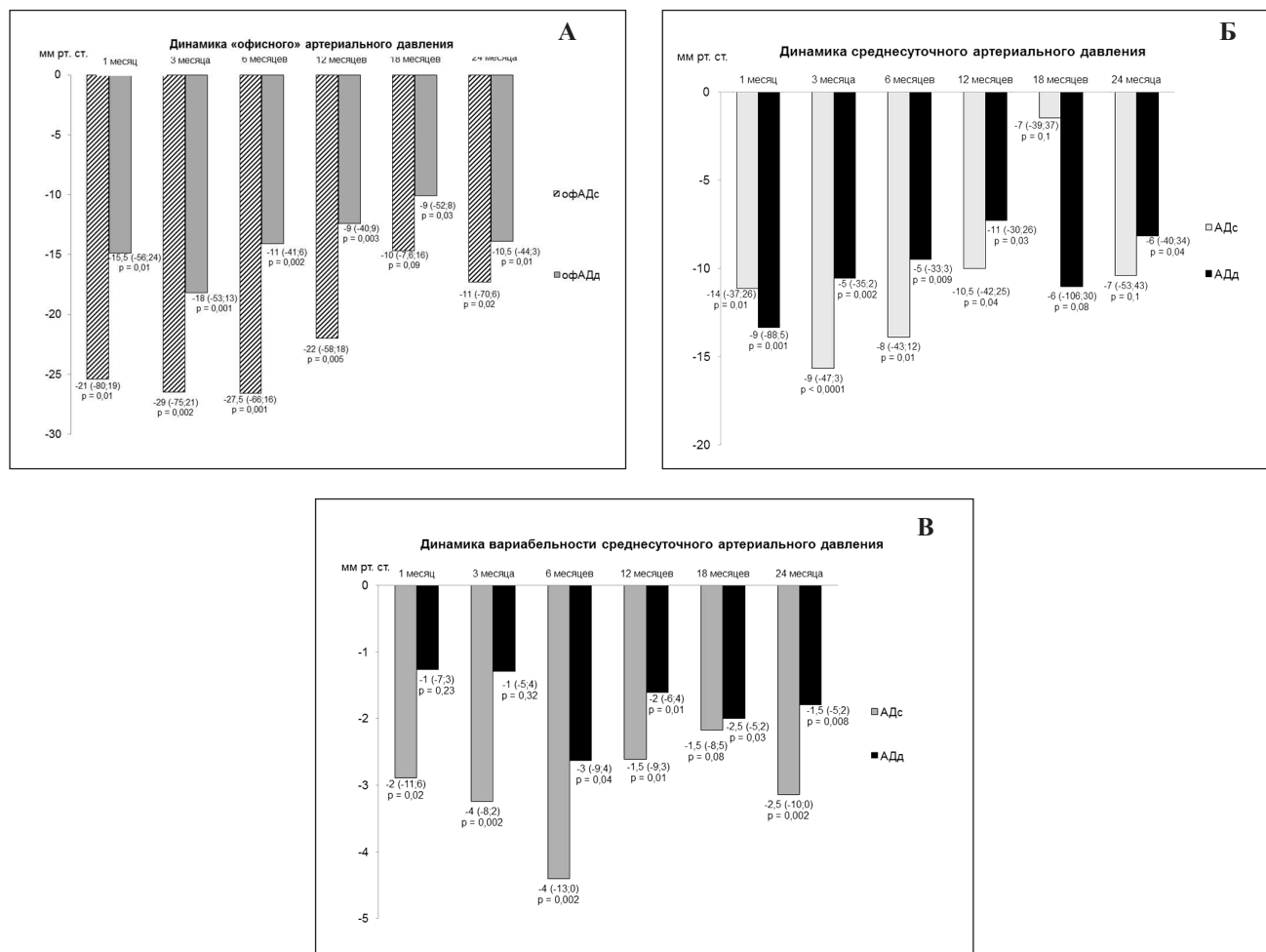
почечных артерий по данным интраоперационной ангиографии, поражения почечной артерии в более отдаленном периоде наблюдения (через 12 месяцев после операции — по данным контрольной МСКТ почечных артерий), а также признаков острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде по данным уровня креатинина крови и СКФ_СКД-EPI. Анализ эффективности процедуры показал, уже через месяц после проведения операции отмечалось значимое снижение «офисных» показателей АД, которое сохранялось в динамике на протяжении 2 лет наблюдения, однако выраженность снижения уровня АД постепенно снижалась (рис. 2А).

По данным СМАД в динамике после операции, значимое снижение среднесуточного систолического АД (САД) наблюдалось в течение 1 года после операции, а среднесуточного диастолического АД (ДАД) — в течение 2 лет после операции (рис. 2Б). Также отмечалось снижение среднесуточных показателей вариабельности САД и ДАД в течение двухлетнего периода наблюдения после процедуры (рис. 2В).

Выраженное снижение показателей систолического и диастолического центрального аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) у пациентов было обнаружено уже через 1 месяц после проведения вмешательства и сохранялось в течение всего 2-летнего периода наблюдения (рис. 3).

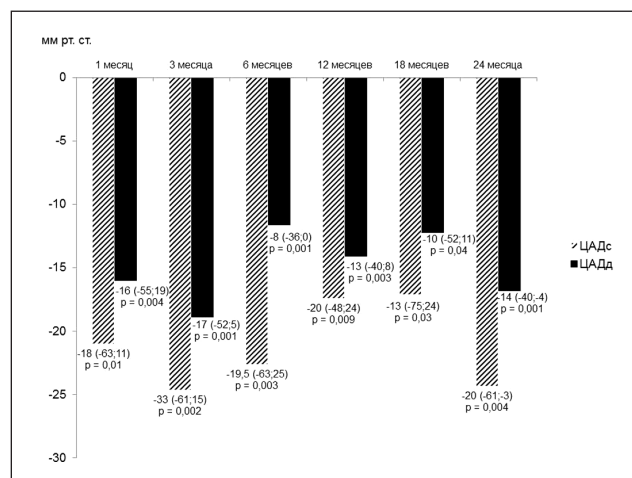
В ходе оценки безопасности процедуры в отношении функции почек по данным стандартных и новых биомаркеров у всех пациентов отмечалось некоторое повышение средних значений уровня креатинина крови и снижение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI (СКФ_СКД-EPI) в течение первых 3 месяцев наблюдения, затем снижение уровня креатинина и повышение СКФ_СКД-EPI спустя 1 год наблюдения и стабилизация данных показателей на протяжении еще 1 года наблюдения, несмотря на то, что данные изменения оказались статистически незначимы. Однако в дальнейшем средние значения СКФ_СКД-EPI и уровня креатинина крови оставались ниже их исходного уровня спустя 2 года наблюдения (рис. 4 и 5). Прирост уровня альбуминурии наблюдался у данных пациентов в период с 12 месяцев ($0,31 \pm 1,16$ против $0,12 \pm 0,28$ г/л; $p = 0,31$) до 2 лет ($0,4 \pm 1,31$ против $0,12 \pm 0,28$ г/л; $p = 0,15$) наблюдения, однако также оказался статистически незначимым. Также отмечалось постепенное увеличение уровня цистатина С крови, снижение СКФ, рассчитанной по уровню цистатина С и креатинина крови (СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr) (рис. 6 и 7), и увеличение уровня L-FABP мочи на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения (рис. 8).

Рисунок 2. Динамика показателей артериального давления после ренальной денервации



Примечание: А — динамика уровня артериального давления по данным «офисных» измерений; Б — динамика среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления; В — динамика вариальности среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления; АДс — уровень среднесуточного систолического артериального давления; АДд — уровень среднесуточного диастолического артериального давления; р-уровень — сравнение исходных абсолютных характеристик значений артериального давления и в точке отсечения.

Рисунок 3. Динамика показателей центрального аортального давления после ренальной денервации



Примечание: ЦАДс — уровень центрального систолического артериального давления; ЦАДд — уровень центрального диастолического артериального давления; р-уровень — сравнение исходных абсолютных характеристик значений артериального давления и в точке отсечения.

Рисунок 4. Динамика уровня креатинина крови после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

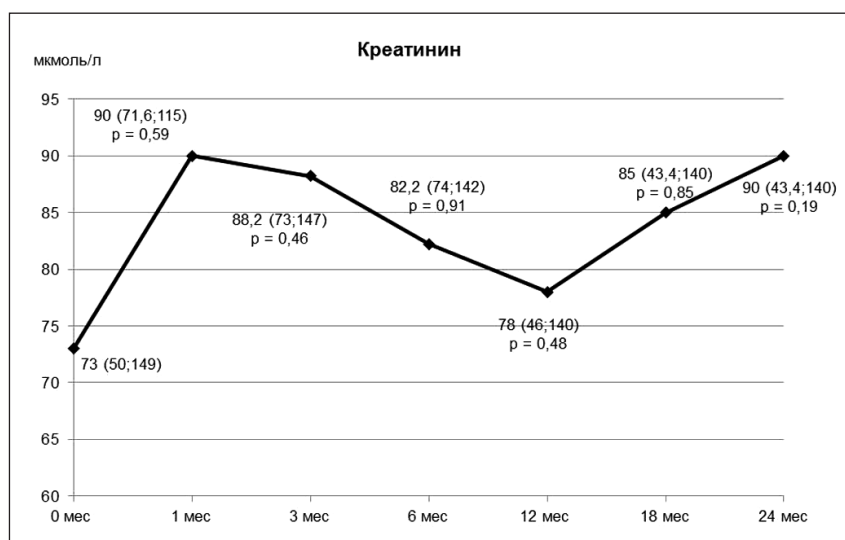


Рисунок 5. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови, после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

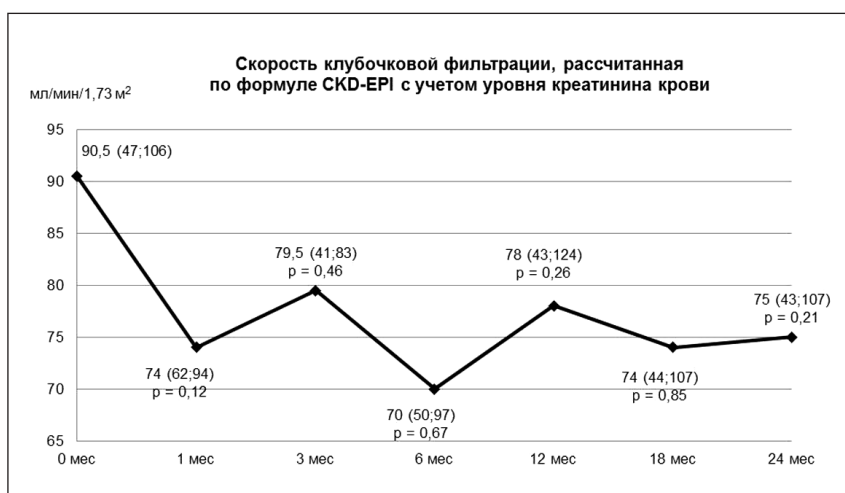


Рисунок 6. Динамика уровня цистатина С крови после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

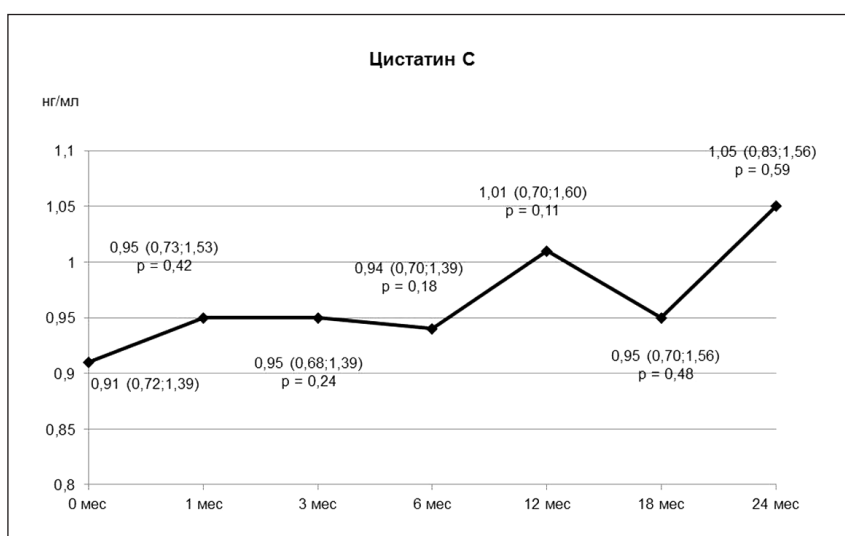
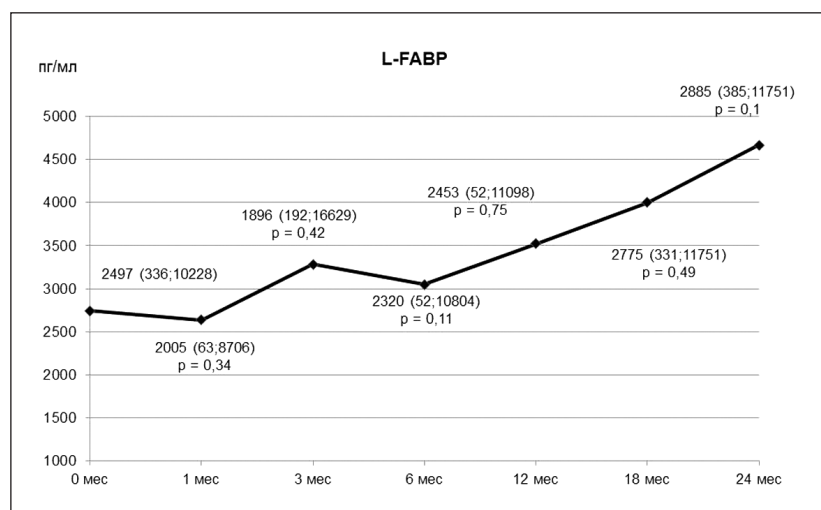


Рисунок 7. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

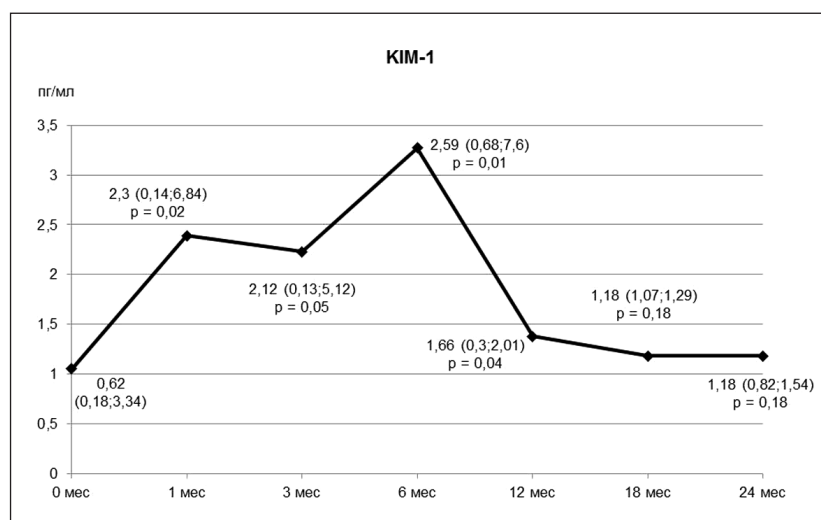


Рисунок 8. Динамика уровня L-FABP мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов



Примечание: L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Рисунок 9. Динамика уровня KIM-1 мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов



Примечание: KIM-1 — молекула повреждения почек 1-го типа.

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ СТАНДАРТНЫХ МАРКЕРОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Показатель АД	Группа 1 ($\Delta\text{АД} > 0$ мм рт. ст.)	Группа 2 ($\Delta\text{АД}$ от 0 до –30 мм рт. ст.)	Группа 3 ($\Delta\text{АД} \geq 31$ мм рт. ст.)	р
Δ ССАДс	Повышение креатинина через 6 месяцев, мкмоль/л			
	80 (74–81) n = 5	88,2 (83,4–93,0) n = 9	121 (103–142) n = 8	F = 61,987; p = 0,004
Δ ЦАДд	Повышение креатинина через 6 месяцев, мл/мин/1,73 м²			
	72,2 (61,0–83,4) n = 4	81,0 (70,0–103,0) n = 11	131,5 (121,0–142,0) n = 7	F = 23,476; p = 0,01
Δ ССАДд	Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови, через 2 года, мл/мин/1,73 м²			
	85,5 (72–107) n = 8	66,5 (43–120) n = 9	47,5 (45–50) n = 5	F = 5,819; p = 0,02

Примечание: АД — артериальное давление; Δ ССАДс — изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДд — изменение уровня центрального аортального диастолического давления; Δ ССАДд — изменение уровня среднесуточного диастолического артериального давления. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

АД	Группа 1 ($\Delta\text{АД} > 0$ мм рт. ст.)	Группа 2 ($\Delta\text{АД}$ от 0 до –30 мм рт. ст.)	Группа 3 ($\Delta\text{АД} \geq 31$ мм рт. ст.)	р
Δ ССАДс	Повышение цистатина С через 3 месяца, нг/мл			
	0,83 (0,75;1,06) n = 4	0,89 (0,68;1,37) n = 12	1,32 (0,95;1,39) n = 6	F = 2,882; p = 0,04
	Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, через 6 месяцев, мл/мин/1,73 м²			
	74 (73–79) n = 5	90,0 (67–106) n = 8	55 (53–77) n = 9	F = 48,998; p = 0,02
Δ ЦАДс	Повышение цистатина С через 6 месяцев, нг/мл			
	0,92 (0,85;1,28) n = 4	0,89 (0,70;1,03) n = 11	1,3 (1,22;1,39) n = 7	F = 6,156; p = 0,01
Δ ОФАДд	Повышение КІМ-1 через 3 месяца, пг/мл			
	2,12 (0,28–4,16) n = 4	1,66 (0,13–2,76) n = 12	4,43 (3,74–5,12) n = 6	F = 3,663; p = 0,03
	Повышение L-FABP через 6 месяцев, пг/мл			
	2680,4 (2320,0–5593,6) n = 5	720,0 (52,4–3320,8) n = 10	7015,6 (4235,6–10803,8) n = 7	F = 12,103; p = 0,002

Примечание: АД — артериальное давление; L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты; КІМ-1 — молекула повреждения почек 1-го типа; Δ ССАДс — изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДс — изменение уровня центрального аортального систолического давления; Δ оФАДд — изменение уровня «офисного» диастолического артериального давления. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

При этом было отмечено статистически значимое увеличение концентрации КИМ-1 мочи спустя 1 месяц после денервации, что сохранялось на протяжении 1 года наблюдения, но спустя 18 месяцев и 2 года наблюдения его уровень значимо не отличался от исходного (рис. 9).

Уровень NGAL мочи практически не отличался от исходных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Далее нами была проведена оценка изменения функции почек после процедуры в зависимости от степени снижения уровня АД и исходного состояния почек. В зависимости от степени снижения АД, учитывая «офисные» и среднесуточные показатели АД, а также данные ЦАД, всех пациентов мы распределили на три группы: Группа 1 — повышение АД после процедуры (выше 0 мм рт. ст.); Группа 2 — снижение АД от 0 и до –30 мм рт. ст.; Группа 3 — снижение АД от 31 мм рт. ст. и более — и провели сравнительный анализ значений исследуемых биомаркеров в этих группах (табл. 2 и 3). Пациенты в данных группах значимо не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и СКФ, рассчитанной по уровню креатинина и формуле СКД-EPI.

Значимых изменений показателей ренина, альдостерона крови и альдостерон-ренинового соотношения ($Z = -0,235$, $p = 0,81 \dots Z = -0,447$, $p = 0,65$), ультразвуковых показателей внутрипочечного кровотока ($Z = -0,985$, $p = 0,32 \dots Z = -1,125$, $p = 0,26$) в динамике через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца выявлено не было.

Стоит отметить, что в основном ответчиками на операцию (снижение САД и ДАД более 5 мм рт. ст. по данным СМАД) являлись пациенты с исходно более высоким уровнем АД по данным измерения офисного АД, СМАД и ЦАД.

Обсуждение

Проведенное нами исследование имело ряд ограничений: малый объем выборки, большой разброс данных в полученных результатах.

Анализ группы пациентов с РАГ АГ до и после проведения РЧА почечных симпатических нервов показал достаточно выраженное и стойкое снижение уровня АД после выполнения данной процедуры, как по данным «офисных» значений АД, так и по данным среднесуточных значений АД, по крайней мере в течение 1 и 2 лет наблюдения, несмотря на отсутствие статистически значимого уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Было отмечено снижение вариабельности среднесуточных показателей АД, что является дополнительным положительным эффектом ренальной денервации. Стоит отметить, что значимое снижение уровня АД у пациентов произошло уже в пер-

вые месяцы после вмешательства и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, однако выраженность снижения уровня АД несколько ослабевала к концу первого и второго года наблюдения. Отсутствие статистически значимого снижения уровня АД по сравнению с исходным наблюдалось только по данным среднесуточных показателей САД спустя 2 года после операции. Похожие результаты были получены и в многочисленных проведенных ранее исследованиях, в которых было показано как снижение периферического АД по данным «офисных» измерений и СМАД, так и его вариабельности, в том числе независимо от снижения самих показателей АД [13, 14].

Выраженное и стойкое снижение уровня АД после выполнения процедуры отмечалось не только по данным измерения периферического АД в нашем исследовании, но даже в большей степени по данным показателей ЦАД. Снижение данных показателей также было выявлено в первые месяцы после вмешательства и сохранялось на прежнем уровне на протяжении всех 24 месяцев наблюдения. Аналогичные результаты встречались и в данных зарубежных исследований [15].

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений уровня креатинина и цистатина С крови, расчетной СКФ_СКД-EPI_CysC_Сг, уровня NGAL и L-FABP мочи, функция почек у пациентов, включенных в наше исследование, после выполнения операции имела тенденцию к ухудшению. Особенно стоит отметить наличие статистически значимого повышения уровня КИМ-1 в моче в первые месяцы послеоперационного периода и далее на протяжении 1 года наблюдения — в период максимального снижения уровня АД. В зарубежных исследованиях, как по данным новых, так и по данным более известных и изученных биомаркеров, ухудшения функции почек не отмечалось [16].

Стоит отметить, что настоящая работа впервые демонстрирует исследование функции почек в динамике после выполнения вмешательства при помощи новых биомаркеров поражения почек именно в долгосрочном периоде. Особого внимания заслуживают полученные в нашем исследовании результаты, свидетельствующие о повышении всех изучаемых нами биомаркеров поражения почек, а также снижении СКФ, рассчитанной как по уровню креатинина, так и по уровню цистатина С в крови, в первом полугодии наблюдения в результате избыточного снижения АД после выполнения вмешательства (более 30 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о возникновении феномена J-образной кривой в отношении почек. Повышение всех биомаркеров было ассоциировано со снижением как «офисных» значений

АД, среднесуточных, так и ЦАД ниже 30 мм рт. ст. Учитывая стандартный протокол ведения операции, одинаковое количество аппликаций и время воздействия на почечные артерии, выявленное ухудшение функции почек не может являться повреждением почек в результате оперативного вмешательства, а дает основание предположить, что слишком резкое снижение уровня АД у пациентов с РАГ и выраженным поражением органов-мишеней в результате операции может спровоцировать повреждение сосудистой стенки, возникновение гипоперфузии клубочков почек, снижение почечной функции и дальнейшее увеличение сердечно-сосудистого риска.

Заключение

У пациентов с РАГ, прошедших процедуру РЧА почечных симпатических нервов, наблюдается стойкое и достаточно выраженное снижение АД по данным «офисных» значений АД, ЦАД и СМАД в течение первого полугодия наблюдения. К концу двухлетнего периода наблюдения у данных пациентов несколько ослабевает выраженность снижения уровня АД.

Несмотря на то, что в общей группе пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, не наблюдалось статистически значимых признаков повреждения почек по данным показателей внутривенного сосудистого сопротивления и исследуемым биомаркерам, в течение первого полугодия у данных пациентов происходит нарастание уровня креатинина крови, снижение СКФ, СКД-ЕП, прогрессивное нарастание уровня цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче в течение двухлетнего периода наблюдения и статистически значимое увеличение уровня KIM-1 в моче в течение 1 года наблюдения. Спустя 2 года после операции функция почек по данным стандартных и новых биомаркеров поражения почек улучшается, однако остается ниже исходного уровня.

Повышение всех исследуемых биомаркеров, снижение функции почек у пациентов в период максимального снижения уровня АД может быть связано с избыточным снижением уровня АД, в связи с чем можно предположить возникновение феномена J-образной кривой в отношении почек, что может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в дальнейшем.

Финансирование / Financial support

Анализ, интерпретация данных и подготовка статьи к публикации проводились при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение

№ 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018). / The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia НШ-5508.2018.7 (agreement № 14.W02.18.5508-НШ, 17.01.2018).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3
3. Damascelli B, Patelli G, Tichá V, Della Rocca F, Lattuada S, Sala C et al. Catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *J Vasc Intervent Radiol*. 2013;24(5):632–639. doi:10.1016/j.jvir.2013.01.491
4. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
5. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–9. doi:10.1093/eurheartj/ehu209
6. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
7. Mountfort K, Mahfoud F, Schmieder R, Davies J, Kandzari DE, Weil J et al. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation — Long-Term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data And Future Perspectives. *Intervent Cardiol Rev*. 2013;8(2):118–123. doi:10.15420/icr.2013.8.2.118
8. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
9. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. [Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. In Russian].
10. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870
11. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Wiebe J et al. Long-term verification of functional and structural

renal damage after renal sympathetic denervation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87(7): 1298–303. doi:10.1002/ccd.26355

12. Robles NR, Hernandez-Gallego R, Fici F, Grassi G et al. Does a blood pressure J curve exist for patients with chronic kidney disease? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(8):764–770. doi:10.1111/jch.13024

13. Tsioufis CP, Papademetriou V, Dimitriadis KS, Kasiakogias A, Tsiachris D, Worthley MI et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN™ I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Int J Cardiol.* 2015;201:345–350. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.069

14. Persu A, Gordin D, Jacobs L, Thijs L, Bots ML, Spiering W et al. European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(2):221–229. doi:10.1097/HJH.0000000000001582

15. Ott C, Franzen KF, Graf T, Weil J, Schmieder RE, Reppel M et al. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):366–372. doi:10.1111/jch.13193

16. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(9):1440–1447. doi:10.1093/ndt/gfx088

Информация об авторах

Панарина Светлана Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных);

Юдина Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (анализ и интерпретация данных);

Ионов Михаил Васильевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО (анализ и интерпретация данных);

Авдони娜 Наталья Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Китаева Елена Андреевна — врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

(разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Зверев Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией Интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Звартау Надежда Эдвиновна — заместитель генерального директора по работе с регионами; доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО (проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи).

Author information

Svetlana A. Panarina, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of concept and design, analysis and interpretation of data);

Iuliia S. Iudina, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (analysis and interpretation of data);

Michael V. Ionov, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University (analysis and interpretation of data);

Natalia G. Avdonina, MD, Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Elena U. Vasil`eva, MD, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Elena A. Kitaeva, MD, Ultrasound Specialist, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Dmitry A. Zverev, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Nadezhda E. Zvartau, MD, Deputy General Director for Work with Regions; Associate Professor, Department of Internal Medicine IME, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University (verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript).

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

Витамин D и фибропластические процессы в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с начальными стадиями хронической дисфункции почек

Е. О. Богданова¹, О. Н. Береснева¹, О. В. Галкина¹,
М. М. Парастаева¹, И. М. Зубина¹, Г. Т. Иванова²,
И. Г. Каюков¹, А. Г. Кучер¹, А. В. Смирнов¹

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

² Институт физиологии имени И. П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Богданова Евдокия Олеговна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: biochemlab.spbgmu@gmail.com

Статья поступила в редакцию
18.07.19 и принята к печати 17.02.20.

Резюме

Актуальность. Доказано, что даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — основной причины гибели пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Важной патофизиологической основой ССЗ при дисфункции почек (ДП) является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ у пациентов с ХБП С2–4 по разным данным составляет 50–70 % и достигает 95 % к началу диализа, что значительно превышает число случаев в общей популяции (15–21 %). Известные гемодинамические факторы, ассоциированные с хроническим повреждением почек, — артериальная гипертензия (АГ), активность ренин-ангиотензиновой системы, анемия, задержка жидкости, натрия и прочие — во многом объясняют высокую распространенность ГЛЖ в популяции пациентов с ХБП. Тем не менее, учитывая многочисленные системные метаболические и эндокринные изменения, развивающиеся по мере прогрессирования ХБП, очевидно существование дополнительных негемодинамических механизмов ремоделирования миокарда (РМ). Выполненное исследование посвящено анализу взаимосвязей между физиологическими/гистологическими характеристиками РМ и лабораторными показателями кальций-фосфатного обмена на начальных стадиях экспериментальной ДП. **Материалы и методы.** Исследованы четыре группы крыс линии SHR (спонтанно гипертензивные крысы) ($n = 35$): крысы с нефрэктомией (НЭ) 3/4 и сроком наблюдения 1 месяц (НЭ(1), $n = 9$), НЭ 5/6 и сроком наблюдения 2 месяца (НЭ(2), $n = 8$), ложнооперированные (ЛО) животные со сроками наблюдения 1 (ЛО(1), $n = 9$) и 2 (ЛО(2), $n = 9$) месяца. У всех экспериментальных животных рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ), измеряли систолическое артериальное давление (АД), протеинурию, концентрации креатинина (Cr), общего кальция (Ca) и неорганического фосфата (Pi), 25-гидроксивитамина D (25OHD) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови, выполняли светооптическое исследование миокарда. **Результаты.** Модели соответствовали начальным стадиям ХБП. Концентрации общего Ca, Pi и ПТГ в сыворотке крови значительно не изменялись ($p = 0,066$, $p = 0,051$, $p = 0,15$ соответственно), концентрация 25OHD была ниже в группе НЭ(2) по сравнению с контролем ($p = 0,015$). У животных с НЭ наблюдали более высокие значения ИММ ($p = 0,008$). Увеличение толщины кардиомиоцитов (КМЦ) происходило у животных с НЭ при сроках наблюдения

1 ($p = 0,010$) и 2 месяца ($p = 0,002$), интерстициальный (ИФ) и периваскулярный (ПФ) фиброз были более выражены у животных с НЭ и сроком наблюдения 2 месяца ($p = 0,017$, $p = 0,004$ соответственно). Толщина КМЦ, выраженность ИФ и ПФ миокарда увеличивались по мере роста АД ($r = 0,39$, $p = 0,038$; $r = 0,47$, $p = 0,026$; $r = 0,49$, $p = 0,031$), концентрации Сг в сыворотке ($r = 0,68$, $p = 0,001$; $r = 0,61$, $p = 0,003$; $r = 0,69$, $p = 0,001$) и снижения концентрации 25ОНД в сыворотке крови ($r = -0,45$, $p = 0,047$; $r = -0,50$, $p = 0,020$; $r = -0,52$, $p = 0,012$). При множественном линейном регрессионном анализе было показано, что уровень 25ОНД является независимым предиктором фиброза миокарда (ИФ: $\beta = -0,38 \pm 0,18$, $p = 0,047$, ПФ: $\beta = -0,34 \pm 0,15$, $p = 0,032$). **Заключение.** В условиях АГ начальные стадии хронической ДП ассоциированы со снижением 25-гидроксивитамина D, гипертрофией КМЦ и фиброзом миокарда. При этом рост клеточного компонента является более ранним событием по отношению к интерстициальному. Полученные данные косвенно свидетельствуют о связи дефицита витамина D с развитием фибропластического РМ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ремоделирование миокарда, артериальная гипертензия, обмен кальция, кальцидиол, паратиреоидный гормон

Для цитирования: Богданова Е. О., Береснева О. Н., Галкина О. В., Парастаева М. М., Зубина И. М., Иванова Г. Т., Каюков И. Г., Кучер А. Г., Смирнов А. В. Витамин D и фибропластические процессы в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с начальными стадиями хронической дисфункции почек. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):107–118. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-107-118

Vitamin D and fibroplastic processes in myocardium in spontaneously hypertensive rats with initial kidney dysfunction

E. O. Bogdanova¹, O. N. Beresneva¹, O. V. Galkina¹,
M. M. Parastayeva¹, I. M. Zubina¹, G. T. Ivanova²,
I. G. Kayukov¹, A. G. Kucher¹, A. V. Smirnov¹

¹ Pavlov University, St Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Evdokia O. Bogdanova,
Pavlov University,
6–8 L'va Tolstogo street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: biochemlab.spbgmu@gmail.com

Received 18 July 2019;
accepted 17 February 2020.

Abstract

Background. Even a moderate decrease in glomerular filtration rate leads to an increased risk of cardiovascular diseases (CVD), which is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Left ventricular hypertrophy (LVH) underlies CVD development in renal dysfunction. The prevalence of LVH in patients with CKD stages 2–4 is 50–70% and reaches 95% at the beginning of dialysis, which significantly exceeds the number of cases in general population (15–21%). Common hemodynamic factors associated with chronic kidney damage —hypertension (HTN), activation of the renin-angiotensin system, anemia, fluid and sodium retention, and others largely explain the high prevalence of LVH among patients with CKD. Nevertheless, the existence of additional non-hemodynamic mechanisms of myocardial remodeling (MR) is evident. **Objective.** To investigate the associations between the MR physiological/histological characteristics and laboratory parameters of calcium-phosphate metabolism in the initial stages of experimental CKD. **Design and methods.** Four groups of spontaneously hypertensive rats (SHR) were studied ($n = 35$): 3/4 nephrectomized rats (Nx) one month exposed after surgery (Nx(1), $n = 9$), 5/6 Nx two months after surgery (Nx(2), $n = 8$), sham operated rats one month after surgery (SO(1), $n = 9$) and two months after surgery (SO(2), $n = 9$). Myocardial mass index (MMI), systolic

blood pressure (BP), proteinuria, creatinine (Cr) concentration, total calcium (Ca) and inorganic phosphate (Pi), 25-OH vitamin D (25OHD) and parathyroid hormone (PTH) in serum, myocardial morphology were studied in all experimental animals. **Results.** The models corresponded to the 1–3 stages CKD. There were no significant changes in serum total Ca ($p = 0,066$), Pi ($p = 0,051$) and PTH ($p = 0,015$) concentrations, the level of 25OHD was significantly lower in Nx(2) rats vs control ($p = 0,015$). MMI increased in all nephrectomized rats ($p = 0,008$). The cardiomyocytes (CM) thickness increased in Nx(1) and Nx(2) animals compared to the corresponding controls ($p = 0,010$, $p = 0,002$). A significant increase in interstitial (IF) and perivascular (PF) fibrosis occurred in Nx(2) rats with more damaging influence ($p = 0,017$, $p = 0,004$). CM thickness, IF and PF increased with the elevation of BP ($r = 0,39$, $p = 0,038$, $r = 0,47$, $p = 0,026$, $r = 0,49$, $p = 0,031$) and serum Cr ($r = 0,68$, $p = 0,001$, $r = 0,61$, $p = 0,003$, $r = 0,69$, $p = 0,001$), and the decrease in serum 25OHD concentration ($r = -0,045$, $p = 0,047$, $r = -0,50$, $p = 0,020$, $r = -0,52$, $p = 0,012$). Multiple linear regression analysis showed, that 25OHD is an independent predictor of myocardial fibrosis (IF: $\beta = -0,38 \pm 0,18$, $p = 0,047$, PF: $\beta = -0,34 \pm 0,15$, $p = 0,032$). **Conclusions.** The initial stages of CKD accompanied with HTN are associated with serum 25OHD concentration decrease CM hypertrophy and myocardial fibrosis. The CM growth is an earlier event in relation to the interstitial fibrosis. The obtained data suggest a possible role of vitamin D deficiency in the development of myocardial fibrotic lesions.

Key words: chronic kidney disease, myocardial remodeling, hypertension, calcium metabolism, calcidiol, parathyroid hormone

For citation: Bogdanova EO, Beresneva ON, Galkina OV, Parastaeva MM, Zubina IM, Ivanova GT, Kayukov IG, Kucher AG, Smirnov AV. Vitamin D and fibroplastic processes in myocardium in spontaneously hypertensive rats with initial kidney dysfunction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):107–118. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-107-118

Введение

Дефицит витамина D, сопутствующий прогрессирующей почечной патологии, традиционно рассматривается как фактор, усугубляющий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Экспериментальные и эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), повышенной ригидностью артерий, эндотелиальной дисфункцией и частотой инфаркта миокарда [4–10]. Снижение 25-гидроксивитамина D (25OHD) и $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) при дисфункции почек (ДП) связывают со снижением биосинтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и повышением активности катаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и 25OHD [11].

Эффекты кальцитриола *in vivo* многочисленны и разнообразны по своей физиологической направленности, поскольку рецептор витамина D (VDR, vitamin D receptor) присутствует в клетках различных тканей и органов [11]. Кардиомиоциты (КМиЦ), клетки эндотелия и сосудов в значительной степени экспрессируют VDR [6]. Защитное действие витамина D/VDR на миокард и сосуды в первую очередь связывают с угнетением ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [5, 13]. Кроме того, в первичной культуре миоцитов желудочков сердца крысы показано, что кальцитриол участвует в регуляции пролиферации и клеточного роста [14]. При экспериментальном моделировании хронической болезни почек (ХБП) обнаружена связь между витамином D

и развитием фиброза сердца [15]. Снижение кальцитриола и нокаут гена *VDR* у мышей приводят к росту концентрации матриксных металлопротеиназ (MMPs, matrix metalloproteases) и предсердного натрийуретического пептида (ANP, atrial natriuretic peptide) [16]. Кальцитриол способен опосредованно влиять на сердечно-сосудистую систему (ССС) через механизмы регуляции прогипертрофических факторов: его дефицит при ХБП сопровождается гиперпродукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) и фактора роста фибробластов 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23) [17, 18]. Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о влиянии кальцитриола на биосинтез и активность ряда почечных и остеогенных факторов, потенциально способных влиять на клетки и внеклеточный матрикс (ВКМ) миокарда и сосудов. К таким факторам относятся белок Klotho, канонический внутриклеточный сигнальный путь Wnt (canonical wntless/Wg integrated/int-1) и его антагонисты — склеростин и Dickkopf-1, белки костного матрикса остеопротегерин, остеокальцин и другие [19]. Несмотря на то, что взаимосвязь между дефицитом витамина D и неблагоприятным прогнозом ХБП является общепризнанной, из-за плейотропного действия его эффекты *in vivo* не всегда предсказуемы. Кроме того, практически не изучена этапность развития повреждений ССС в зависимости от выраженности почечной дисфункции и ассоциация между уровнем 25-гидроксивитамина D и патологией ССС на ранних стадиях хронического повреждения почек.

Таблица 1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Модель	Срок эксперимента	
	1 месяц (n)	2 месяца (n)
SHR, ЛО	9	9
SHR, 3/4 НЭ	9	0
SHR, 5/6 НЭ	0	8

Примечание: ЛО — ложная операция; 3/4 НЭ — нефрэктомия 3/4 объема органа; 5/6 НЭ — нефрэктомия 5/6 объема органа.

Целью исследования являлся анализ взаимосвязи между изменением уровня 25ОНD в сыворотке крови и физиологическими/морфологическими проявлениями патологического ремоделирования миокарда (PM) на начальных стадиях экспериментальной ХБП у спонтанно гипертензивных крыс SHR.

Материалы и методы

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии SHR массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии имени И. П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м² по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные ежедневно получали стандартный сбалансированный лабораторный корм фирмы «Информ-корм» (Россия) с содержанием 20,16 % полноценного белка, 1,18 % жиров, 85,3 % углеводов, 1,03 % кальция, 0,8 % фосфата, 0,34 % хлорида натрия по 28–30 г корма на крысу. Суточное потребление белка одним животным в среднем составляло 6 г, жиров — 0,35 г, углеводов — 25,6 г. В работе применены две хирургические модели [20] — нефрэктомия 3/4 (3/4 НЭ) или нефрэктомия 5/6 (5/6 НЭ) объема органа. Контролем служили ложнопериоперированные (ЛО) животные. Сроки наблюдения животных составили 1 или 2 месяца после операции (табл. 1). Измерение систолического артериального давления (АД) выполняли перед операцией и за сутки до выведения из эксперимента у бодрствующих крыс манжеточным методом на хвосте, используя электроманометр фирмы ELEMA (Швеция). Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце Н-338–2П (Россия) при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. По электрограмме определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту регистрации. Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений. Индекс массы миокарда (ИММ) рассчитывали как отношение массы миокарда (мг) к массе крысы (г).

Биохимические исследования

За сутки до выведения из эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры и фиксировали для сбора мочи на 24 часа в условиях водной депривации. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь центрифугировали при 1000 g в течение 30 минут. Аликвоты сыворотки и мочи хранили при температуре –80 °С до момента проведения исследований (не более 6 месяцев). Концентрацию общего Са, креатинина (Cr), мочевины (Ur) и общего белка определяли при помощи реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе СА-90 (Furuno, Япония). Для измерения концентрации интактного ПТГ в сыворотке крови использовали тест-системы для иммуноферментного анализа Rat Intact PTH ELISA Kit (Immutopics, Inc., США). Концентрацию 25ОНD измеряли с использованием тест-системы «25ОН витамин D» (Abbott Laboratories, США) для количественного определения 25(ОН)D₂ и 25(ОН)D₃ в сыворотке крови на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США).

Гистологические исследования

Фрагменты миокарда каждого животного (поперечный срез толщиной 2 мм) фиксировали в 5-процентном нейтральном формалине (рН 7,4) в течение 24 часов при комнатной температуре (22 °С). После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и анилиновым синим по Массону. Выраженность патоморфологических изменений оценивали с помощью количественной морфометрии в программе «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Россия). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Толщину КМЦ измеряли в мкм при окуляре 10× и объективе 40× на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли не менее 20 измерений в каждом поле зрения (всего выполнено 10 500 измерений). Площадь фиброза миокарда измеряли при окуляре 10× и объективе 20× на срезах, окрашенных по Массону, и рассчитывали как отношение площади коллагенового фиброза к площади поля зрения в процентах. Площадь интерстициального фиброза миокарда измеряли на участках без сосудов, перивазальный фиброз оценивали отдельно (700 полей зрения).

Статистический анализ выполняли с помощью лицензированного программного обеспечения SAS.

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Me , $Q1-Q3$) или медиана и 95-процентный доверительный интервал (Me , 95 % ДИ). Для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении большего числа выборок — критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки связей между переменными применяли непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена и множественный линейный регрессионный анализ. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Эксперимент проводили в соответствии с Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

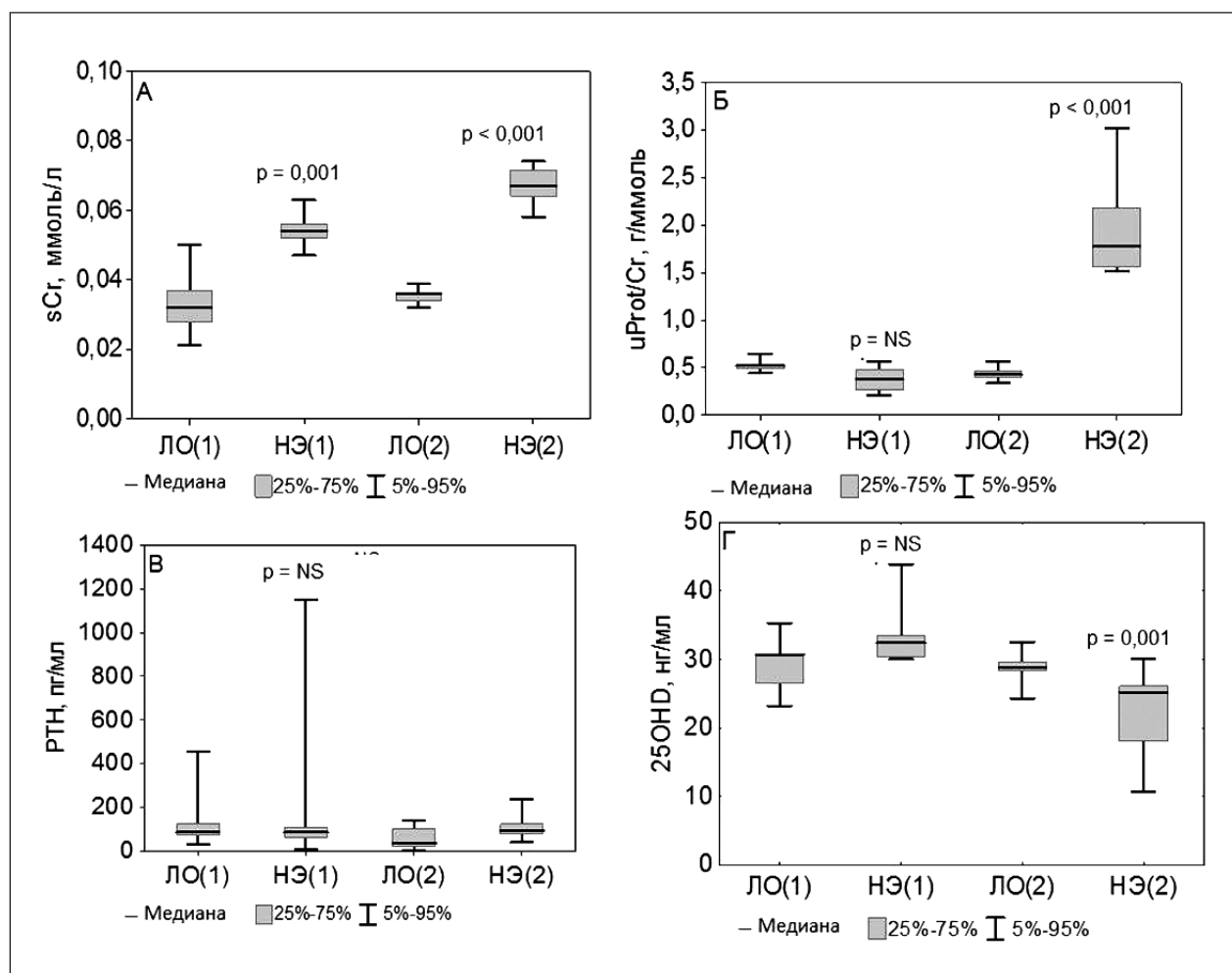
Результаты

Характеристика полученных моделей

Концентрации креатинина в сыворотке крови свидетельствовали о формировании начальных стадий ХБП в исследуемых моделях (рис. 1А). Модель НЭ(1) была сопоставима с ХБП С2, поскольку концентрация креатинина в сыворотке крови увеличивалась в полтора раза по сравнению с контролем (рис. 1А), протеинурия значительно не различалась (рис. 1Б). Модель НЭ(2) была сопоставима с ХБП С3, поскольку в данной группе экспериментальных животных концентрация креатинина сыворотки увеличивалась в два раза, происходил статистически значимый рост протеинурии (рис. 1Б).

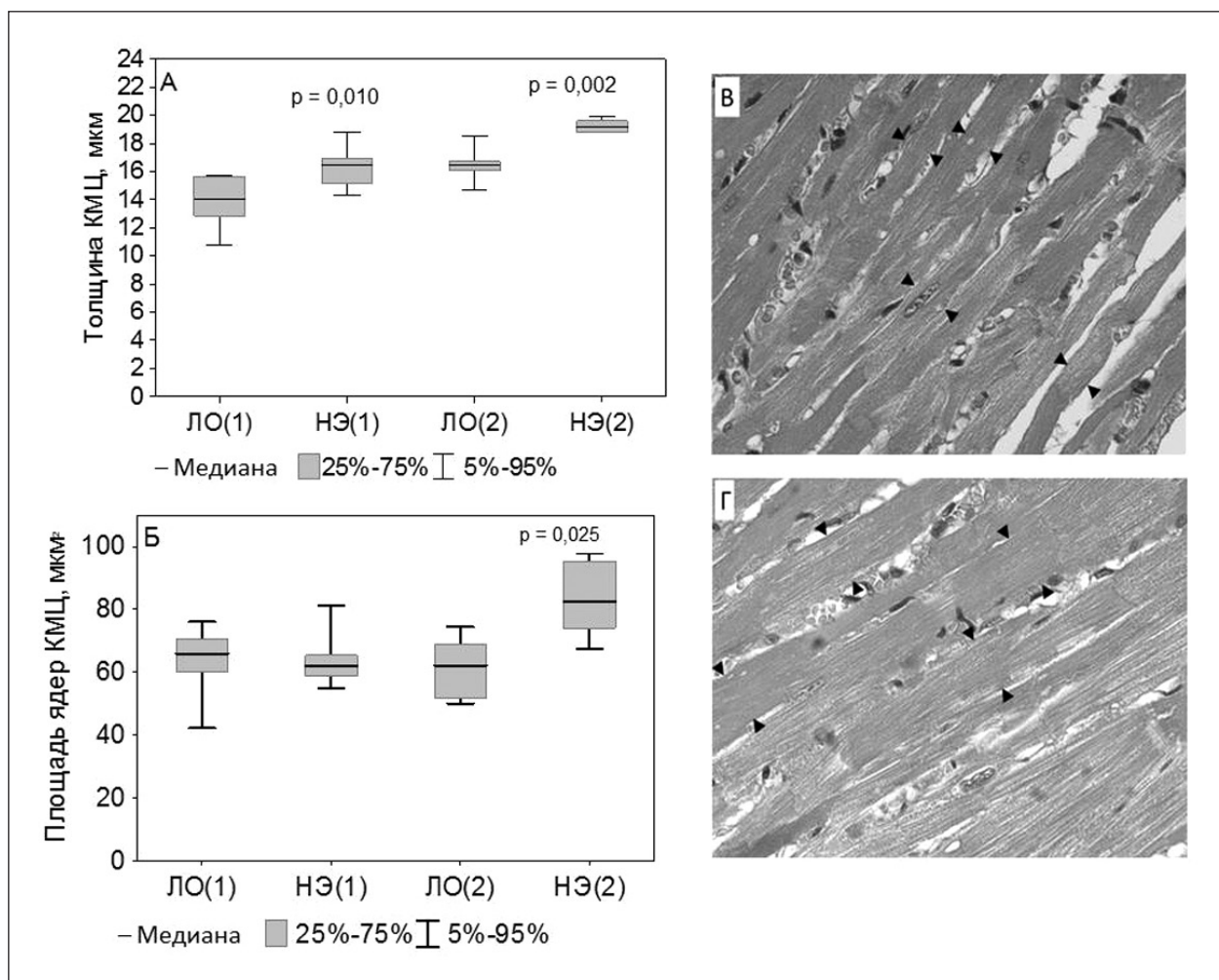
Было установлено, что на исследуемых сроках после НЭ концентрации общего Са, неорганического фосфата и ПТГ (рис. 1В) в сыворотке крови

Рисунок 1. Концентрация креатинина (sCr) в сыворотке крови (А), отношение белок/креатинин (uProt/Cr) в моче (Б), концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке (В), концентрация кальцидиола (25OHD) в сыворотке (Г)



Примечание: ЛО(1) — ложная операция, продолжительность наблюдения 1 месяц [контроль для группы НЭ(1)]; НЭ(1) — нефрэктомия 3/4 объема органа, продолжительность наблюдения 1 месяц; ЛО(2) — ложная операция, продолжительность наблюдения 2 месяца [контроль для группы НЭ(2)]; НЭ(2) — нефрэктомия 5/6 объема органа, продолжительность наблюдения 2 месяца, p (U-test, U-критерий Манна–Уитни), NS (not significant) — различия незначимы, $p \geq 0,05$.

Рисунок 2. Количественная морфометрия толщины кардиомиоцитов (А) и площади ядер кардиомиоцитов (Б); микрофотографии миокарда ложнооперированного животного (В) и животного с нефрэктомией 5/6 (Г) (гематоксилин-эозин, × 400)



Примечание: ЛО(1) — ложная операция, продолжительность наблюдения 1 месяц [контроль для группы НЭ(1)]; НЭ(1) — нефрэктомия 3/4 объема органа, продолжительность наблюдения 1 месяц; ЛО(2) — ложная операция, продолжительность наблюдения 2 месяца [контроль для группы НЭ(2)]; НЭ(2) — нефрэктомия 5/6 объема органа, продолжительность наблюдения 2 месяца.

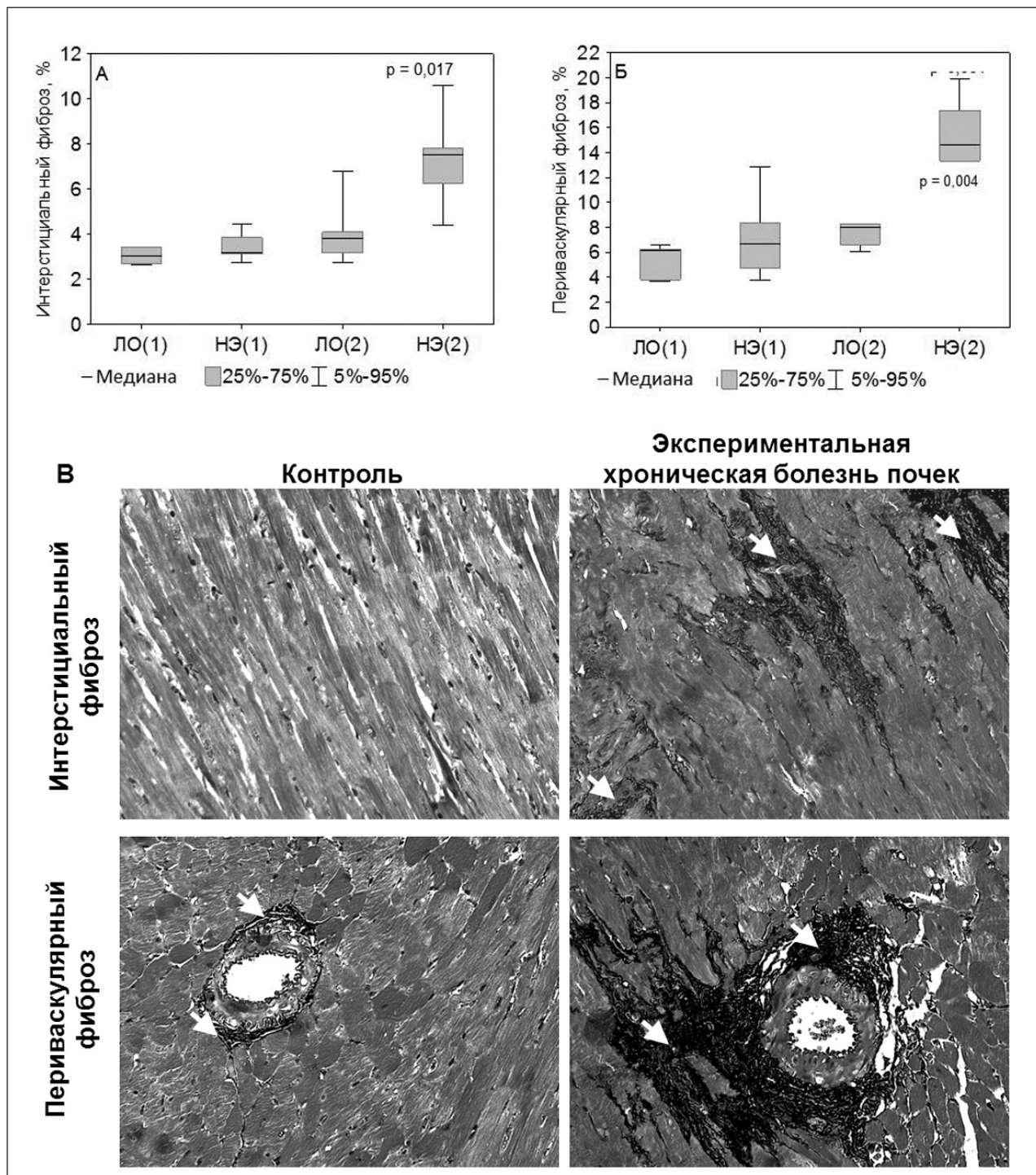
Таблица 2

**БАЗОВЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (МЕ, 95 % ДИ)**

Модель	ЛО(1)	НЭ(1)	ЛО(2)	НЭ(2)
п	9	9	9	8
ИММ, мг/г	2,99 (2,81–3,17)	3,13 (3,02–3,24) ¹	3,03 (2,89–3,17)	3,31 (3,11–3,51) ²
АД, мм рт. ст.	200,0 (192,7–207,2)	195,0 (187,3–202,6)	190,0 (181,8–198,2)	212,5 (203,5–221,5) ³
ЧСС уд./мин.	435,0 (414,8–455,2)	430,0 (364,4–495,6)	400,0 (371,4–428,7)	412,0 (380,7–443,3)

Примечание: ЛО(1) — ложная операция со сроком наблюдения 1 месяц [контроль для группы НЭ(1)]; НЭ(1) — нефрэктомия 3/4 объема органа, продолжительность наблюдения 1 месяц; ЛО(2) — ложная операция, продолжительность наблюдения 2 месяца [контроль для группы НЭ(2)]; НЭ(2) — нефрэктомия 5/6 объема органа, продолжительность наблюдения 2 месяца; ИММ — индекс массы миокарда; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ¹ — p = 0,008; ² — p = 0,005; ³ — p = 0,002 при сравнении с контролем соответствующего срока наблюдения.

Рисунок 3. Количественная морфометрия доли площади интерстициального фиброза (А) и периваскулярного фиброза (Б) от площади поля зрения; микрофотографии миокарда (В) ложнооперированного животного и животного с нефрэктомией (трихром по Массону, $\times 200$), участки фиброза отмечены стрелками



Примечание: ЛО(1) — ложная операция, продолжительность наблюдения 1 месяц [контроль для группы НЭ(1)]; НЭ(1) — нефрэктомия 3/4 объема органа, продолжительность наблюдения 1 месяц; ЛО(2) — ложная операция, продолжительность наблюдения 2 месяца [контроль для группы НЭ(2)]; НЭ(2) — нефрэктомия 5/6 объема органа, продолжительность наблюдения 2 месяца.

значительно не различаются ($p = 0,066$, $p = 0,051$, $p = 0,15$ соответственно). В группе с более продолжительным сроком наблюдения и выраженным повреждением НЭ(2) происходит значимое снижение концентрации 25ОНД (рис. 2Б).

Исследование патологического ремоделирования миокарда

Прогрессирующий рост АД характерен для крыс линии SHR и в нашем эксперименте он отмечался у всех экспериментальных животных (табл. 2) при

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ [R (95 % ДИ), p]

Показатель, единицы измерения	ИММ, мг/г	Толщина КМЦ, мкм	S ² ядер КМЦ, мкм ²	ИФ, %	ПФ, %
АД, мм рт. ст.	0,38 (0,05–0,65) p = 0,033	0,39 (0,13–0,69) p = 0,038	0,39 (–0,07–0,66) p = 0,07	0,47 (0,05–0,78) p = 0,026	0,49 (0,07–0,75) p = 0,031
ЧСС, уд/мин	–0,09 (–0,42–0,29) p = 0,62	–0,22 (–0,56–0,19) p = 0,34	0,13 (–0,37–0,56) p = 0,55	–0,11 (–0,48–0,29) p = 0,63	0,03 (–0,38–0,34) p = 0,88
sCr, ммоль/л	0,60 (0,31–0,81) p < 0,001	0,68 (0,30–0,88) p = 0,001	0,62 (0,20–0,87) p = 0,002	0,61 (0,15–0,84) p = 0,003	0,69 (0,28–0,91) p = 0,001
sCa, ммоль/л	0,05 (–0,31–0,43) p = 0,78	–0,07 (–0,52–0,39) p = 0,76	–0,04 (–0,47–0,38) p = 0,86	0,13 (–0,34–0,56) p = 0,57	0,02 (–0,46–0,49) p = 0,94
sPi, ммоль/л	0,07 (–0,27–0,38) p = 0,67	0,02 (–0,43–0,46) p = 0,92	0,18 (–0,30–0,58) p = 0,42	0,13 (–0,27–0,52) p = 0,56	0,13 (–0,27–0,52) p = 0,57
25ОНD, нг/мл	–0,12 (–0,45–0,15) p = 0,19	–0,45 (–0,75–0,13) p = 0,047	–0,51 (–0,81–0,14) p = 0,015	–0,50 (–0,77–0,16) p = 0,020	–0,52 (–0,81–0,16) p = 0,012
ПТГ, пг/мл	0,06 (–0,24–0,39) p = 0,71	0,12 (–0,33–0,51) p = 0,59	0,17 (–0,29–0,57) p = 0,46	–0,10 (–0,46–0,30) p = 0,64	–0,10 (–0,53–0,38) p = 0,67

Примечание: ИММ — индекс массы миокарда; КМЦ — кардиомиоциты; ИФ — интерстициальный фиброз; ПФ — периваскулярный фиброз; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; sCr — креатинин; Уг — мочевины; sCa — общий кальций; sPi — неорганический фосфат; 25ОНD — кальцидиол; ПТГ — паратиреоидный гормон в сыворотке крови; r — непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

сроках наблюдения 1 и 2 месяца по сравнению с исходными значениями, которые до операции составляли 178,3 (170,5–179,5) мм рт. ст. НЭ усугубляла развитие гипертрофии миокарда (ГМ) — значительный рост ИММ происходил при сроке эксперимента 1 и 2 месяца по сравнению с соответствующим контролем (табл. 2).

У крыс с НЭ были выявлены волнообразная деформация мышечных волокон миокарда и неспецифические контрактурные изменения в цитоплазме миоцитов. Рост толщины КМЦ наблюдали на ранней стадии моделируемой патологии в группе НЭ(1) (рис. 2А), на несколько более поздней стадии экспериментальной ДП у крыс НЭ(2) эти изменения сопровождались увеличением площади ядер КМЦ (рис. 2Б–Г). Площадь, занятая соединительной тканью (коллагеном), была значительно выше у крыс НЭ(2) по сравнению с контрольной группой ЛО(2) (рис. 3). Накопление соединительной ткани наблюдали в интерстиции миокарда и вокруг сосудов (рис. 3В). При этом периваскулярный фиброз был более выражен и сопровождался гипертрофией гладких миоцитов стенок сосудов (рис. 3В).

При множественном линейном регрессионном анализе с пошаговым включением в модели исследуемых морфологических параметров обнаружена связь ИММ с толщиной КМЦ ($\beta = 0,46 \pm 0,18$, $p = 0,019$) и периваскулярным фиброзом ($\beta = 0,51 \pm 0,22$, $p = 0,024$). Гипертрофия КМЦ и фиброз миокарда увеличивались по мере роста АД, снижения функции почек и снижения концентрации 25ОНD в сыворотке (табл. 3), при этом уровень 25ОНD был независимо ассоциирован с интерстициальным фиброзом миокарда (табл. 4).

Обсуждение

У пациентов с ХБП значительно преобладают традиционные факторы риска РМ — возраст, сахарный диабет, АГ, повышение липопротеинов низкой плотности, холестерина, триглицеридов [22], но, кроме того, существуют и дополнительные факторы риска ССЗ, связанные с ДП [11]. В представленной работе мы анализировали ассоциацию между ранними изменениями кальций-фосфатного обмена и, в частности, снижением 25-гидроксивитамина D, предшественника D-гормона, и морфологиче-

скими проявлениями начальных стадий патологического РМ.

Мы доказали, что снижение 25-гидроксивитамина D происходит на ранних стадиях экспериментальной ДП. Данное наблюдение может объясняться повышением активности катаболического фермента CYP24 при ХБП, который участвует в деградации 25ОНD [11]. Нокаут гена CYP24 значительно увеличивает период стабильности 25ОНD, подтверждая тем самым значимость данного цитохрома в гомеостазе витамина D [11].

Полученные данные показали, что при экспериментальной ХБП и системной АГ рост ИММ ассоциирован не только с клеточной гипертрофией, но и накоплением ВКМ в периваскулярной области и интерстиции. Гипертрофия КМЦ является более ранним событием по отношению к росту площади ВКМ и впервые происходит в группах с менее выраженным экспериментальным повреждением почек. Нарастание фиброза сосудов и интерстиция характерно для более существенного и продолжительного повреждающего воздействия. На начальных стадиях экспериментальной ДП с сопутствующей АГ структурная и функциональная перестройка клеточного и интерстициального компонентов миокарда связана со снижением функции почек, ростом АД и снижением концентрации 25ОНD в сыворотке крови. Снижение функции почек и АГ является независимым фактором риска РМ [23]. При построении регрессионных моделей мы обнаружили, что взаимосвязь между уровнем 25ОНD и интерстициальным фиброзом не зависит от классических факторов развития ГМ — АД и концентрации S_{Cr} в сыворотке (интегрального показателя функции почек). Не ставя под сомнение роль последних, мы выдвинули предположение, что снижение 25ОНD в результате хронического повреждения почек может являться одной из причин прогрессирования интерстициального и периваскулярного фиброза на фоне АГ у крыс SHR.

Выявленная нами ассоциация между уровнем 25ОНD и фиброзом миокарда может быть обусловлена дефицитом активной формы витамина D и отсутствием кардиопротективного действия кальцитриола из-за дефицита его предшественника. Данные о прямых эффектах кальцитриола на сердечную мышцу ограничены небольшим числом работ [12, 15]. Наличие взаимосвязи между кальцитриолом и фиброзом миокарда обнаружено в интервенционном исследовании на нефрэктомизированных крысах линии Sprague–Dawley [15]. Как известно, основным цитокином, играющим роль в развитии фиброза, является трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β). TGF- β регулирует экспрессию генов, участвующих в клеточной трансдифференцировке, баланс матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, и его активность связана с продукцией, аккумуляцией и снижением деградации ВКМ [12]. Связывание TGF- β с рецепторами 1-го и 2-го типа приводит к фосфорилированию SMAD2, экспрессии транскрипционного фактора Snail-1, коллагенов 1-го и 3-го типов, фактора роста соединительной ткани (CTGF) и прочему. A. Meredith и соавторы (2015) в опытах *in vitro* показали, что добавление в среду кальцитриола ингибирует активирующее фосфорилирование SMAD2, что выражается в снижении сократительной способности коллагеновых фибрилл (модель коллагенового геля), уровня экспрессии α SMA и количества стресс-фибрилл цитоскелета фибробластов сердца (клеточная культура HCF-av — adult ventricular human cardiac fibroblasts) [12]. В исследовании на крысах Wistar с 7/8 НЭ показано, что фармакологические аналоги кальцитриола (активаторы рецептора VDR — VDRA) способны снижать уровень профибротических факторов — коллагенов, TGF- β , матричной металлопротеиназы 1 (MMP1) [24]. Несколько позже та же группа исследователей показала, что аналоги кальцитриола влияют на экспрессию белков коллагена 1-го типа (COL1A1), MMP2, CTGF, отчасти через регуляцию микроРНК miR-29b и miR-30c [25].

Таблица 4

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ЛИНЕЙНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПЕРЕМЕННЫМИ И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА*

Показатель	ИФ, %		ПФ, %	
	$R^2 = 0,50, p = 0,005$		$R^2 = 0,66, p < 0,001$	
	$\beta \pm SE$	p	$\beta \pm SE$	p
25ОНD, нг/мл	$-0,38 \pm 0,18$	0,047	$-0,34 \pm 0,15$	0,032
АД, мм рт. ст.	$0,18 \pm 0,19$	0,35	$0,35 \pm 0,16$	0,042
sCr , ммоль/л	$0,37 \pm 0,21$	0,09	$0,39 \pm 0,17$	0,031

Примечание: ИФ — интерстициальный фиброз; ПФ — периваскулярный фиброз; 25ОНD — кальцитриол; АД — артериальное давление; sCr — креатинин в сыворотке крови; * — индекс массы миокарда, толщина кардиомиоцитов, площадь ядер кардиомиоцитов, интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда.

В работе, процитированной выше, авторы также приводят данные о способности VDRA препятствовать гипертрофии КМЦ, увеличению толщины стенки левого желудочка, величины ИММ по сравнению с контролем (Wistar с 7/8 НЭ без лечения). На молекулярном уровне действие VDRA было связано со снижением продукции прогипертрофических факторов ANP, BNP и активности сигнального пути MAPK/ERK по сравнению с контролем [24]. Мы обнаружили негативную корреляцию между уровнем 25ОНД и толщиной КМЦ, однако при множественном регрессионном анализе эта связь не была статистически значимой. Вероятно, в условиях АГ и ХБП большой вклад в развитие ГМ вносят рост АД, прогрессирующее снижение количества нефронов, снижение уровня белка Klotho и накопление уремических токсинов.

Нарушение минерального обмена, гиперпаратиреоз и гиперфосфатемия являются независимыми факторами риска ССЗ и смерти, как в общей популяции, так и в популяции пациентов с ХБП [26]. На нашем материале не удалось подтвердить связь между развитием патологического РМ и изменениями концентрации неорганического фосфата, общего Са и ПТГ в сыворотке крови. Вероятно, на ранних стадиях экспериментальной ХБП данные факторы не оказывают существенного влияния на миокард.

Заключение

Начальные стадии экспериментальной ХБП и системной АГ ассоциированы со снижением 25-гидроксивитамина D, развитием гипертрофии КМЦ, ремоделированием стенки сосудов (гипертрофия гладкомышечных клеток, периваскулярный фиброз) и интерстициальным фиброзом миокарда. Увеличение толщины миоцитов сердца является более ранним событием по отношению к развитию фибропластических процессов в стенке сосудов и интерстиции миокарда. Выявлена отчетливая взаимосвязь между снижением 25-гидроксивитамина D и развитием фибропластического РМ на начальных стадиях ХБП.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (№ 18–315–00342). / The study was supported by the Russian Foundation for Fundamental Investigations (RFFI) (№ 18–315–00342).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Achinger SG, Ayus JC. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function. *Kidney Int Suppl.* 2005;95:37–42. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.09506
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Molitch M, Smulders M, Tian J et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31–38. doi:10.1038/sj.ki.5002009
3. Sarafidis PA, Li S, Chen Sch, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2008;121(4):332–340. doi:10.1016/j.amjmed.2007.11.025
4. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol.* 1990;258(1Pt1):134–142. doi:10.1152/ajpendo.1990.258.1.E134
5. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1):125–132. doi:10.1152/ajpendo.00224.2004
6. Chen S, Sun Y, Agrawal D K. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):885–901. doi:10.1016/j.jash.2015.08.009
7. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340–1349. doi:10.1001/archinte.168.12.1340
8. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(15):1547–1556. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.008
9. Khalili H, Talasaz AH, Salariar M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(5):321–327. doi:10.1007/s00392-011-0394-0
10. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(6):337–347. doi:10.1038/nrneph.2013.74
11. Helvig CF, Cuerrier D, Hosfield CM, Ireland B, Kharebov AZ. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int.* 2010;78(5):463–472. doi:10.1038/ki.2010.168
12. Meredith A, Boroomand S, Carthy J, Luo Zh, McManus B. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 inhibits TGFβ1-Mediated primary human cardiac myofibroblast activation. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128655. doi:10.1371/journal.pone.0128655
13. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007;282(41):29821–29830. doi:10.1074/jbc.M705495200
14. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, Somerman MJ, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997;272(4Pt2):H1751–H1758. doi:10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1751
15. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Gross ML. Calcitriol ameliorates capillary deficit and fibrosis of the heart in subtotal nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):778–787. doi:10.1093/ndt/gfn549
16. Simpson RU. Selective knockout of the vitamin D receptor in heart results in cardiac hypertrophy: is the heart a druggable target for vitamin D receptor agonists? *Circulation.* 2012;124(17):1808–1810. doi:10.1161/circulationaha.111.061234
17. Добронравов В. А., Богданова Е. О., Семенова Н. Ю., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Галкина О. В. и др. Почеч-

ная экспрессия белка α Klotho, фактор роста фибробластов 23 и паратиреоидный гормон при экспериментальном моделировании ранних стадий хронического повреждения почек. *Нефрология*. 2014;18(2):72–78. [Dobronravov VA, Bogdanova EO, Semenova NYu, Beresneva OV, Parastaeva MM, Galkina OV et al. Renal expression of α Klotho protein, fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in experimental modeling of early stages of chronic kidney damage. *Nefrologiya = Nephrology*. 2014;18(2):72–78. In Russian].

18. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Швед Н. В., Иванова Г. Т., Кучер А. Г., Каюков И. Г. и др. Комбинированное влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на ремоделирование миокарда у крыс. *Нефрология*. 2015;19(4):100–107. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Shved NV, Ivanova GT, Kucher AG, Kayukov IG et al. Combined effect of age and reduction in the mass of active nephrons on myocardial remodeling in rats. *Nefrologiya = Nephrology*. 2015;19(4):100–107. In Russian].

19. Pietrzyk B, Smertka M, Chudek J. Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(8):1283–1291. doi:10.17219/acem/68739

20. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Зубина И. М., Кучер А. Г., Каюков И. Г. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. *Нефрология*. 2007;11(3):70–76. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Zubina IM, Kucher AG, Kayukov IG. Assessment of cardioprotective action low protein a soybean diet and level of inorganic anions of blood serum at spontaneous-hypertensive rats with a nephrectomy. *Nefrologiya = Nephrology*. 2007;11(3):70–76. In Russian].

21. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron*. 1980;26(5):249–254.

22. Камышников Л. А., Ефремова О. А., Пивовар Р. С. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина Фармация*. 2017;5(254):13–21. [Kamishnikova LA, Efremova OA, Pivovarov RS. The features of cardio renal interaction in patients with chronic kidney disease. Current state of the problem. *Nauchnie Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya Meditsina Farmacia*. 2017;5(254):13–21. In Russian].

23. Разин В. А., Гимаев Р. Х. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии. *Ульяновский медикобиологический журнал*. 2013;3:7–14. [Rasin VA, Gimaev RH. Miocardial fibrosis in arterial hypertension. *Ul'yanovskiy Medicobiologicheskij Jurnal*. 2013;3:7–14. In Russian].

24. Barrio-Vázquez S, Naves-Díaz M, Carrillo-López N, Rodríguez I, Fernández-Vázquez A, Valdivielso JM et al. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2735–2744. doi:10.1093/ndt/gft268

25. Panizo S, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Solache-Berrolcal G, Martínez-Arias L, Rodríguez-Díez RR et al. Regulation of miR-29b and miR-30c by vitamin D receptor activators contributes to attenuate uraemia-induced cardiac fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1831–1840. doi:10.1093/ndt/gfx060

26. Li JW, Xu C, Fan Y, Wang Y, Xiao YB. Can serum levels of alkaline phosphatase and phosphate predict cardiovascular diseases and total mortality in individuals with preserved renal function? A systemic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102276. doi:10.1371/journal.pone.0102276

Информация об авторах

Богданова Евдокия Олеговна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: biochemlab.spbgmu@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959;

Береснева Ольга Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7265-7392;

Парастаева Марина Маргрезовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-4526-8671;

Зубина Ирина Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016;

Иванова Галина Тажимовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы Института физиологии имени И. П. Павлова РАН, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173.

Каюков Иван Глебович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: kvaka55@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5629;

Кучер Анатолий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: prof.kucher@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5616-3488;

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии, Научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: smirnov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0001-7863-9080.

Author information

Evdokia O. Bogdanova, PhD, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: biochemlab.spbgmu@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959;

Olga N. Beresneva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Kidney Clinical Physiology, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405;

Olga V. Galkina, PhD, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7265-7392;

Marina M. Parastaeva, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Kidney Clinical Physiology, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-4526-8671;

Irina M. Zubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016;

Galina T. Ivanova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular and Lymphatic Systems Physiology, Pavlov Institute of Physiology RAS, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173;

Ivan G. Kayukov, MD, PhD, Professor, DSc, Head, Laboratory of Kidney Clinical Physiology, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: kvaka55@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5629;

Anatoly G. Kucher, MD, PhD, Professor, DSc, Vice-director, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, e-mail: prof.kucher@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5616-3488;

Alexey V. Smirnov, MD, PhD, Professor, DSc, Director, Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, e-mail: smirnov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0001-7863-9080.