

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 — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка:

www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

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

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

SINCE 1995

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

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:

- 490 Конради А. О. **Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования**
- 501 Молокова Е. Р., Рыжкова Д. В. **Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии**
- 509 Гареева Д. Ф., Мусин Т. И., Павлов В. Н., Давтян П. А., Ишметов В. Ш., Плотникова М. Р., Павлов А. В., Кай Бенжи, Стрикер П., Карвальо К., Загидуллин Н. Ш. **Статины: неожиданная помощь при COVID-19**
- 518 Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Верзилина И. Н., Ефремова О. А., Полоников А. В. **Роль ген-генных и гено-средовых взаимодействий полиморфных локусов MMP в формировании артериальной гипертензии у женщин**
- 526 Борцова М. А., Демченко Е. А., Баутин А. Е., Федотов П. А., Ганенко О. С., Лелявина Т. А., Симоненко М. А., Корнева Л. О., Федорова М. А., Ситникова М. Ю. **Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке**
- 543 Вахрушев А. Д., Емельянов И. В., Лебедев Д. С., Алиева А. С., Михайлов Е. Н. **Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность**

Content:

- 490 Konradi A. O. **Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies**
- 501 Molokova E. R., Ryzhkova D. V. **Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography**
- 509 Gareeva D. F., Musin T. I., Pavlov V. N., Davtyan P. A., Ishmetov V. Sh., Plotnikova M. R., Pavlov A. V., Cai Benzhi, Stricker P., Carvalho K., Zagidullin N. Sh. **Statins: unexpected help in COVID-19.**
- 518 Moskalenko M. I., Ponomarenko I. V., Verzilina I. N., Efremova O. A., Polonikov A. V. **The role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic locuses of MMPs in the formation of hypertension in women**
- 526 Bortsova M. A., Demchenko E. A., Bautin A. E., Fedotov P. A., Ganenko O. S., Lelyavina T. A., Simonenko M. A., Korneva L. O., Fedorova M. A., Sitnikova M. Yu. **Influence of physical training on functional and haemodynamic characteristics of “inotrope-dependent” patients with chronic heart failure at class III–IV**
- 543 Vakhrushev A. D., Emelyanov I. V., Lebedev D. S., Alieva A. S., Mikhaylov E. N. **Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety**

Содержание:

- 552 Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Рюмшина Н. И., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Ситкова Е. С., Сулова Т. Е., Гусакова А. М., Курлов И. О., Баев А. Е. **Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа**
- 564 Маснавиева Л. Б., Кудяева И. В., Наумова О. В., Чистова Н. П. **Содержание кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа**
- 573 Смаглий Л. В., Гусакова В. С., Горянова А. М., Голованов Е. А., Чибисов Е. Е., Бирulina Ю. Г., Гусакова С. В. **Роль АТФ и транспортеров ионов Ca^{2+} в регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии в гипоосмотической среде**
- 581 Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Цыбиков Н. Н. **Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с уровнем артериального давления и функцией сердца у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от видов применяемой терапии**
- 590 Соболева М. С., Лоскутова Е. Е. **Анализ влияния стоимости месячного курса терапии на приобретение антигипертензивных препаратов в субъектах Дальневосточного федерального округа**
- 598 Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Лапотников В. А., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В. **Квалификационная характеристика бакалавра лечебного дела**

Content:

- Falkovskaya A. Yu., Mordovin V. F., Rumshina N. I., Pekarskiy S. E., Ripp T. M., Manukyan M. A., Zyubanova I. V., Lichikaki V. A., Sitkova E. S., Suslova T. E., Gusakova A. M., Kurlov I. O., Baev A. E. **Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect**
- Masnavieva L. B., Kudaeva I. V., Naumova O. V., Chistova N. P. **Cardiospecific autoantibodies in people with vibration disease and type 2 diabetes mellitus**
- Smaglii L. V., Gusakova V. S., Goryanova A. M., Golovanov E. A., Chibisov E. E., Birulina J. G., Gusakova S. V. **Role of ATP and Ca^{2+} transporters in regulation of contractile activity of pulmonary artery smooth muscles in hyposmotic conditions**
- Kuznik B. I., Smolyakov Y. N., Guseva E. S., Davydov S. O., Tsybikov N. N. **Correlation between heart rate variability, blood pressure and heart function in patients with essential hypertension depending on the type of therapy**
- Soboleva M. S., Loskutova E. E. **The cost of a monthly course of antihypertensive therapy: the impact on acquisition of antihypertensive drugs in the Far Eastern Federal District**
- Sirotkina O. V., Ischuk T. N., Lapotnikov V. A., Golubeva I. S., Parmon E. V., Shlyakhto E. V. **Qualification characteristic of a bachelor of general medicine**



Глубокоуважаемые читатели!

В представленном вашему вниманию пятом выпуске журнала «Артериальная гипертензия» 2020 года рассматриваются различные сложные и нерешенные вопросы гипертензиологии, одним из которых остается геномика артериальной гипертензии. Это связано с тем, что сам фенотип — повышение артериального давления — является крайне изменчивым. По мере появления новых методов изучения генетических ассоциаций наше понимание роли генетики в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии меняется, однако малоизученными остаются механизмы реализации генетических рисков, взаимодействие генов друг с другом, роль эпигенетической модификации, метаболомных и других факторов.

В представленном обзоре о генетике артериальной гипертензии обсуждаются известные моногенные заболевания, сопровождающиеся повышением артериального давления, данные о наследовании артериальной гипертензии и генах-кандидатах, а также результаты широкогеномных исследований в области артериальной гипертензии. Дополняет эту тему оригинальная работа М. И. Москаленко и соавторов, в которой оценивается роль генных и гено-средовых взаимодействий полиморфных локусов ММР в формировании артериальной гипертензии у женщин. Обзорная статья (Е. Р. Молоковой и Д. В. Рьжковой) рассматривает не менее сложное направление — диагностику ре-

моделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии и роль позитронной эмиссионной томографии, а работа Л. В. Смаглий с соавторами рассматривает регуляцию сократительной активности гладкомышечных клеток легочной артерии в экспериментальных условиях.

Продолжая злободневную тему лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вашему вниманию предложен обзор роли статинов в лечении COVID-19 (Д. Ф. Гареева и Н. Ш. Загидуллин).

Не менее актуальной остается область лечения резистентной артериальной гипертензии. Вопросы безопасности метода ренальной денервации обсуждаются в работах А. Д. Вахрушева и соавторов и А. Ю. Фальковской и соавторов. В номере также представлены оригинальные статьи, затрагивающие коморбидные состояния, вопросы фармакоэкономики, перспективы реструктуризации в сфере медицинского образования.

Мы надеемся, что представленные материалы будут интересны как клиницистам, так и научным сотрудникам.

С уважением,

главный редактор журнала,
д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН
А. О. Конради

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:616.12-008.331

Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования

А. О. Конради

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

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
31.08.20 и принята к печати 06.09.20.*

Резюме

В обзоре представлены литературные данные об известных моногенных заболеваниях, сопровождающихся повышением артериального давления (АД), данные о наследовании артериальной гипертензии (АГ) и генах-кандидатах, а также обзор результатов широкогеномных исследований в области АГ. Современное представление о роли генетики в становлении и прогрессировании АГ существенно зависит от совершенствования методов изучения генетических ассоциаций. Высокая производительность новых методов позволила накопить знания о маркерах, ассоциированных с АГ. В настоящее время основная задача исследователей — определить сложные молекулярно-биологические пути регуляции уровня АД, что позволит от популяционного уровня ассоциаций перейти к индивидуальному уровню понимания патогенеза и подходов к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетика, моногенные заболевания, широкогеномные исследования, гены-кандидаты

Для цитирования: Конради А. О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):490–500. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500

Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies

A. O. Konradi

Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia
ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 31 August 2020;
accepted 6 September 2020.

Objective

The article reviews monogenic forms of hypertension, data on the role of heredity of essential hypertension and candidate genes, as well as genome-wide association studies. Modern approach for the role of genetics is driven by implementation of new technologies and their productivity. High performance speed of new technologies like genome-wide association studies provide data for better knowledge of genetic markers of hypertension. The major goal nowadays for research is to reveal molecular pathways of blood pressure regulation, which can help to move from populational to individual level of understanding of pathogenesis and treatment targets.

Key words: genetic hypertension, monogenic forms, genome-wide association studies, candidate genes

For citation: Konradi AO. Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):490–500. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500

Введение

Для понимания генетической предрасположенности к артериальной гипертензии (АГ) следует вернуться к Пейджевской «мозаичной теории» гипертензии, которая заключалась в том, что гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная гипертензия, — это не одно заболевание, а несколько или даже множество заболеваний с различным происхождением и мозаикой причин повышения артериального давления (АД) и его последствий [1]. Мозаичный набор предрасполагающих факторов и причин возникновения гипертензии, если таковой в принципе существует, по-прежнему нуждается в расшифровке, поскольку новый подход потенциально открывает новые возможности для стратификации пациентов, разработки новых лекарств и развития прецизионной, или персонализированной, терапии.

Геномика и фармакогеномика АГ остаются одним из самых сложных направлений исследований

в современной популяционной генетике. Это связано с тем, что сам фенотип, а именно повышение АД, является крайне изменчивым. Измерение АД остается одной из нерешенных методологических задач, так как этот биологический параметр характеризуется высокой изменчивостью и спорной точностью неинвазивных методов измерения. В связи с этим связь между уровнем АД и генетическими факторами установить достаточно сложно. Не менее сложно установить связь генетики с фактом наличия АГ или ее отсутствием, поскольку условная граница (пороговое значение) между нормой и патологией меняется при формировании новых рекомендаций, и существует множество пациентов с пограничными значениями, когда их отнесение в группу больных или здоровых достаточно сложно и субъективно. Более того, уровень АД нарастает с возрастом, помимо причин, которые определяют повышение АД в молодом возрасте, у лиц старше 60 лет большую

роль начинают играть гемодинамические факторы, ведущим из которых является жесткость сосудистой стенки. В связи с этим влияние генетических факторов на риск развития АГ с возрастом ослабевает.

Хорошо известно, что небольшая, но очень важная для понимания сути проблемы часть больных АГ имеет так называемые моногенные формы гипертензии, когда повышение АД является единственным или одним из нескольких симптомов генетически обусловленного заболевания с классическим менделевским наследованием. При этом для большинства пациентов с повышением АД генетические факторы тоже вносят вклад в уровень АД до 50%, а по мере жизни нарастает роль приобретенных факторов и реализуются взаимодействия между генетикой и факторами окружающей среды, прежде всего поведенческими. Казалось бы, стоит только определить набор генов, которые ассоциированы с повышением АД, и легко могут быть спрогнозированы риски и даже развитие конкретных осложнений. Однако до сих пор, несмотря на обилие исследований в области популяционной генетики, проведение широкогеномных проектов, генетические риски в области АГ и вопросы фармакогенетики остаются областью науки, в которой обилие информации не привело к появлению стройной концепции и формированию конкретных рекомендаций, которые могли бы быть использованы на практике. Ни подход кандидатных генов, ни поиск ассоциативных локусов не дал нам сегодня понимания, каким образом наследуется предрасположенность к АГ и какой вклад оценка генетических факторов может внести в стратификацию риска и выбор методов лечения миллионов пациентов.

Для успешного картирования генетической основы признака требуется четкое понимание его генетической архитектуры. Генетическая архитектура признака включает в себя число существующих вариаций одного и того же заболевания, частоты патологических аллелей, риски, которые они несут, и взаимодействия между множеством генетических и природных факторов [2]. Мутации, обуславливающие моногенные формы АГ, обладают высокой пенетрантностью и обычно подвергаются очень сильному отбору, который удерживает их на низких частотах с высоким уровнем аллельной гетерогенности. Напротив, варианты предрасположенности, вовлеченные в развитие эссенциальной АГ, вероятно, имеют низкую или среднюю пенетрантность и не подвержены такому сильному естественному отбору, приводящему к более низкой гетерогенности. Однонуклеотидные полиморфизмы (так называемые SNPs, или генетические варианты) с частотой аллелей в популяции $> 1\%$ составляют более

90% генетических различий между индивидуумами и, таким образом, вероятно, вносят свой вклад в популяционную изменчивость уровня АД, а не в редкие варианты. Вполне вероятно, что эти частые варианты могут внести значительный вклад в те общие заболевания, при которых эти аллели могли не подвергаться интенсивному негативному отбору. Для генома в целом было показано, что из ожидаемых 10–15 миллионов SNP с частотой $> 1\%$ примерно для половины частота в популяции составляет $> 10\%$ [3]. Учитывая, что число вариантов заболевания, представляющих низкий или умеренный риск, может быть большим, сотни как частых, так и редких генетических вариантов могут вносить вклад в наследование АГ. Это лежит в основе гипотезы common disease/common variant (CDCV) (частая патология/частый вариант), которая утверждает, что генетические варианты, лежащие в основе сложных признаков, встречающиеся с относительно высокой частотой, практически не подвергались естественному отбору и, вероятно, возникли более чем 100 000 лет назад [4]. Действительно, с эволюционной точки зрения эссенциальная АГ является недостатком цивилизации и может быть нежелательным плейотропным эффектом сохраненного и накопленного генотипа, который мог первоначально быть оптимальным, для того чтобы обеспечить приспособление в окружающей среде [5].

Хорошо известно, что АГ встречается чаще и в более тяжелой форме у лиц африканского происхождения по сравнению с европейцами [6]. Различная предрасположенность к АГ среди разных популяций может просто отражать различные эволюционные процессы и критические точки, что может быть использовано как свидетельство в пользу гипотезы о том, что этнически разные популяции не имеют общего происхождения. Другой конкурирующей моделью генетической природы для АГ является гипотеза об обратной зависимости между величиной генетического эффекта и частотой патологических аллелей. Эта гипотеза основывается на том, что болезни являются частыми из-за сильного преобладания влияний факторов окружающей среды, а отнюдь не из-за частых общих предрасполагающих генетических маркеров [5].

Моногенные формы АГ как ключ к пониманию генетической природы АГ

Моногенные формы АГ — это истинные моногенные заболевания, вызванные специфическими редкими причинными мутациями в конкретных генах, приводящих к раннему возникновению и тяжелому течению АГ [7]. Моногенные гипертензии являются наиболее яркими примерами успешного

Таблица 1

МОНОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ И РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (АДАптировано и переработано из [3])

Синдром	Ген	Ключевой механизм	Клиническая картина	Основные методы лечения
Дефицит 11-бета-гидроксилазы	CYP11B1	Группа аутосомно-рецессивных заболеваний, при которых происходят гиперпродукция АКТГ и гиперплазия надпочечников	Начало в неонатальном периоде, снижение ренина и альдостерона	Терапия ГКС
Дефицит 17-альфа-гидроксилазы	CYP17A1		Гипертензия, гипокалиемический алкалоз. Повышение АКТГ и ФСГ. Задержка полового развития	ГКС, калийсберегающие диуретики
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2		Гирсутизм, снижение фертильности, потеря соли, снижение массы тела, дегидратация	
3-бета-гидроксистероид дегидрогеназа	HSD3B2		Первичный альдостеронизм с вирилизацией у женщин и недостаточной вирилизацией у мужчин. При тяжелых формах — потеря натрия и дегидратация	
Синдром неадекватного высвобождения минералкортикоидов	HSD11B2	Отсутствие конвертации кортизола в кортизон, активация минералкортикоидной активности кортизола	Повышение АКТГ Низкий ренин и альдостерон	Низкосолевая диета и спиронолактон
Синдром Бартера	CKCNKA CLCNKB KCNJ1 MAGET2 SLC12A1	Дефект реабсорбции натрия в восходящем колоне петли Генле	Низкое АД, высокие уровни ренина и альдостерона Метаболический алкалоз	Калий, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы АПФ и калийсберегающие диуретики
Семейный гиперальдостеронизм I типа	CYP11B1 CYP11B2		Высокий уровень альдостерона и низкий уровень ренина Подавление АКТГ происходит при добавлении ГКС	Дексаметазон
Семейный гиперальдостеронизм II типа	7p22 KCNJ5	Механизм неизвестен	Слабость и гипокалиемия Может быть и при аденоме, и при двусторонней гиперплазии надпочечников	Адреналэктомия или терапия антагонистами альдостерона
Синдром Гительмана	SLC12F3 CLCNKB	Снижение реабсорбции натрия в дистальных каналах, гиповолемия и активация PAC	Низкое АД, высокий уровень ренина плазмы Потеря калия и магния с мочой	Препараты калия и магния, соль и жидкость

Синдром	Ген	Ключевой механизм	Клиническая картина	Основные методы лечения
Синдром гипертензии и брахидактилии	PDE3A		Брахидактилия, тип E, короткие фаланги	Возможна терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 3-го типа
Синдром Лидлла	SCNN1B SCNN1G	Изменение активности эпителиального натриевого канала, приводящее к его повышенной активности	Раннее начало соль-чувствительной АГ, гипокалиемия	Низкосолевая диета, амилорид и триамтерен
Множественная эндокринная гиперплазия (MEN 2)	RET	Мутация вызывает множественную эндокринную неоплазию вследствие того, что от данного гена зависит нормальное развитие почек, надпочечников автономной нервной системы и нервных клеток кишечника	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, опухоли паращитовидных желез	Лечение соответствующих опухолей
Параганглиомы	SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD	Гены данного комплекса участвуют в цикле трикарбоновых кислот. Мутация в этих генах ведет к снижению активности в отношении супрессии опухолей, повышению синтеза белка	Множественные параганглиомы и феохромоцитома, секретирующие катехоламины	Хирургия и адреноблокада
Псевдогипоальдостеронизм (синдром Гордона)	CUL3 KLHL3 NR3C2 WNK1 WNK4	Аутосомно-доминантное заболевание, мутация в WNK приводит к повышению реабсорбции натрия и повышению АД	Гиперхлоремический метаболический ацидоз, гиперкалиемия, АГ	Тиазидные диуретики, ингибиторы простагландинов, алкилирующие соединения, диета с ограничением натрия и калия, калийсвязывающие смолы
Альдостерон-продуцирующая аденома (гиперальдостеронизм)	ATP1A1 ATP2B3 CACNA1D KCNJ5	Соматическая мутация калиевого канала	Классический гиперальдостеронизм	Хирургическое лечение, антагонисты альдостерона

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АКТГ — адренокортикотропный гормон; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ГКС — глюкокортикостероиды; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

картирования генов, причем сегодня уже известны мутации в 31 гене, которые связаны с регуляцией уровня АД.

В таблице 1 приведены все моногенные синдромы, связанные с регуляцией АД, их причинные гены, а также механизмы их воздействия на уровень АД. Различные моногенные синдромы могут проявляться одним и тем же симптомом — повышением уровня АД, но по существу являются отдельными

заболеваниями, которые можно дифференцировать по дополнительным клиническим или лабораторным признакам. Несмотря на то, что моногенные формы АГ составляют лишь малую долю того бремени, которое создает АГ как социально значимое заболевание, именно их идентификация и изучение механизмов легли в основу наших представлений о механизмах повышения АД и его физиологической регуляции в целом. Это касается и роли баланса

натрия, системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РАС). Классическим примером являются антагонисты минералкортикоидных рецепторов [8]. Так, спиронолактон был создан в 1957 году и применяется в клинической практике с 1959 года. Первый случай семейной формы первичного альдостеронизма был описан в 1966 году, при этом причинная химерная мутация Лифтона и соавторов [9] была открыта только 25 лет спустя в 1992 году. 40% пациентов с альдостеромой имеют мутации в гене калиевого канала *KCNJ5*, тогда как 7% обусловлены мутациями в альфа-субъединице $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ или $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФазы}$ и L-типа кальциевых каналов [10]. Большинство моногенных АГ имеют отношение к регуляции натриевого гомеостаза и РАС, меньшая доля обусловлена редкими нейроэндокринными опухолями (феохромцитомы и параганглиомы). Моногенные АГ являются малой, но принципиально важной частью «мозаики» Пейджа, представляя собой крайний вариант на 100% генетически обусловленной АГ и доказывая наличие множества возможных причин в развитии одного и того же или сходного фенотипа.

Классическая генетика ГБ (эссенциальной АГ) и генетика кандидатных генов

Столь длительно изучаемые генетические полиморфизмы в период более двух десятилетий, по-видимому, вносят крайне малый вклад в риск сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Семейный анализ с применением исследований на близнецах достаточно давно показал, что 30% дисперсии уровня АД обусловлено факторами окружающей среды, а от 40 до 50% — генетическими факторами [12]. Классическая генетика ранее основывалась на исследованиях корреляции АД среди близнецов и сиблингов. В классической работе Джорджа Пикеринга отмечен коэффициент корреляции около 0,2 для семейного наследования [13], и эта зависимость была аналогична таковой для показателя роста. В исследовании Montreal adoption study [14] были продемонстрированы коэффициенты корреляции 0,38 и 0,16 между биологическими и приемными сиблингами соответственно, в то время как исследование Victorian Family Heart Study [15] выявило следующие коэффициенты корреляции по уровню АД: 0,44 — для не близнецовых братьев и сестер, 0,78 — для монозиготных близнецов, 0,50 — для дизиготных близнецов и 0,12 — для супружеских пар. Эти результаты легли в основу первоначального понимания соотношения генетики и образа жизни в развитии ГБ.

Что касается кандидатных генов, то их перечень тоже во многом был сформирован на основании вы-

явления генов, ответственных за моногенные формы, а также логикой понимания патогенеза и регуляции АД в норме и патологии [16]. Большинство ассоциативных исследований были сосредоточены на вариативной изменчивости генов РААС, транспорта натрия, а также изучали адренергические пути, гены, отвечающие за состояние сосудистой стенки, или гены, связанные с метаболизмом.

В таблице 2 приведены гены, которые были предложены и протестированы как кандидаты на ассоциацию с уровнем АД в популяции. Обилие исследований, особенно в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ, на который возлагались большие надежды, к сожалению, не увенчалось большими успехами. Ряд положительных ассоциаций, обнаруженных в первых когортных исследованиях по РАС, в дальнейшем не подтверждался в более крупных популяциях [17–20]. В конечном итоге стало очевидно, что, несмотря на большое количество опубликованных ассоциаций, которые были выявлены в исследованиях по АГ, кандидатные гены могут вносить очень небольшой вклад в уровень АД, и эти ассоциации не подтверждаются при смене исследуемой популяции. Подход кандидатных генов был привлекателен тем, что опирался на понятные генетические маркеры и механизмы, но в этом и состоит его основная слабость. Он не предполагает открытия новых путей и механизмов повышения АД, поэтому противоречивость и плохая воспроизводимость данных постепенно привели к потере интереса к такого рода исследованиям и к замене их на новое поколение генетического подхода — широкогеномные исследования, так называемые GWAS.

Широкогеномные исследования (исследования геномных ассоциаций) в АГ (GWAS)

Определенный прорыв в выявлении генетических маркеров при АГ был сделан при появлении методологии исследований геномных ассоциаций (GWAS). GWAS — это крупномасштабное ассоциативное картирование, не несущее в себе никаких предположений о геномном расположении или функции причинного гена и обеспечивающее комплексный подход к проверке гипотезы о том, что совокупность каких-либо аллелей вносит вклад в наследуемую вариабельность фенотипа. Типичный эксперимент GWAS состоит в генотипировании от 500 000 до 1 миллиона SNP по всему геному, так как в зависимости от популяции это число SNP является адекватным для оценки 80% распространенных SNP с встречаемостью в популяции больше, чем 5%. Именно с помощью такого подхода были выявлены новые локусы и гены, ответственные за

**ПЕРЕЧЕНЬ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ИЗУЧАЛАСЬ И БЫЛА ОБНАРУЖЕНА
В НЕКОТОРЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ АССОЦИАЦИЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(АДАптировано и переработано из [21])**

Система/путь регуляции АД	Кандидатные гены
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	АПФ Рецептор к ангиотензину II 1-го типа Ангиотензиноген АПФ2 Альдостерон-синтаза 11-бета-гидроксилаза Минералкортикоидный рецептор Ренин Химаза 1
Натрий-калиевый транспорт и диурез	Альфа-аддуцин Бета-аддуцин Семейство растворимых переносчиков Предшественник натрийуретического пептида А и В G-белок (бета-3-субъединица) Потенциал-зависимый натриевый канал и другие
Сосудистая стенка	Эндотелиальная NO-синтаза Эндотелин 1 Эндотелиновый рецептор 1-го типа Протеин-тирозин-киназа 2 бета Белок эластиновых микрофибрилл 1
Адренергическая регуляция	Бета 2-адренорецептор Альфа 1А-адренорецептор Альфа 2А-адренорецептор Регулятор g-белок-сигналинг Рецептор к простагландину У Ацил-Ко А-дегидрогеназа G-белок-связанная киназа 4 Катехоламин-О-метилтрансфераза
Иные системы	Арахидонал-12-липоксигеназа Каталаза Реналаза Ароматаза Гемоксигеназа-1 Цитохром P450 семейство 2 и 4 Тирозингидроксилаза метилентетрагидрофолатредуктаза Лептин Интерлейкин-10 Лептиновый рецептор Кининоген-1 Кальций-чувствительный рецептор Трансформирующий фактор бета Тумор-некротизирующий фактор, семейство 4 Фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза Протеин, связывающий жирные кислоты 3

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

возможную предрасположенность к АГ. Так, был выявлен ген уромодулина [22], который экспрессируется исключительно в почках, что позволяет предположить, что его обнаруженная вариативная изменчивость может влиять на гомеостаз натрия. Кроме того, в исследованиях такого рода было показано, что редкие схожие варианты в генах солевого обмена могут оказывать существенное влияние на уровень АД в общей популяции [23].

На сегодняшний день опубликовано двадцать четыре крупных исследования GWAS (в том числе такие консорциумы, как Global BP-Gen, CHARGE-BP, COGENT и другие) [24–29], и число новых локусов неуклонно растет с большим вкладом от последних исследований с участием до 300 000 человек. В общей сложности в настоящее время были реплицированы ~300 вариантов, ассоциированные с систолическим и/или диастолическим АД [30]. При этом на сегодняшний день только ~3–4% фенотипической дисперсии объясняется подмножеством идентифицированных вариантов, что может быть конвертировано примерно в 6–8% наследуемости. Основополагающим исследованием является работа международного консорциума — International Consortium for Blood Pressure (ICBP), в который было включено 69,395 лиц с последующей репликацией генетических рисков в популяции 133 661 индивидуумов. В данном исследовании было выявлено 29 полиморфизмов, которые независимо повышают риск АГ [31].

Удивительно, но ни в одном из GWAS, проведенных в отношении АГ и уровня АД, не появились гены РААС и гены эпителиальных натриевых каналов, которые казались самыми правдоподобными путями регуляции АД и самыми реальными кандидатами на роль причинных генов. В связи с этим интерес к этим генам как возможным кандидатам для генетической предрасположенности к АГ в настоящее время почти полностью угас.

Важным ограничением GWAS является то, что детектируемые геномные варианты (локусы) часто просто являются своеобразной меткой, но не несут прямой информации о причинных вариантах генома. Чтобы перевести данные GWAS в биологически важную информацию, необходимы последующие исследования и проверка гипотезы. Другой проблемой, вытекающей из исследований GWAS, является то, что лишь небольшая доля популяционной вариативности АД (< 5%) и наследуемости АД ($\approx 2\%$) объясняется накопительным эффектом всех локусов [30]. Несмотря на возрастающие темпы обнаружения все новых генетических вариантов, ассоциированных с АГ, полезность этой информации с точки зрения прогноза, как для отдельных

локусов, так и при комплексном анализе, крайне мала [3]. Поскольку большинство однонуклеотидных полиморфизмов наследуется независимо, то, следовательно, число индивидуумов в популяции, которые будут нести множество или все вредные аллели риска, будет ничтожно малым. Одним из способов максимизации информации о генетических рисках является создание сводных генетических шкал риска, где учитывается наличие или отсутствие аллелей риска и их количества для всех полиморфизмов, выявленных при GWAS [32]. В одном из крупнейших подобных проектов [30] между верхним и нижним квинтилями генетического риска была выявлена разница систолического и диастолического АД в 4,6 и 3,0 мм рт. ст. соответственно; при этом распространенность АГ составила 29% по сравнению с 16% в верхнем и нижнем децилях. Суммарный генетический риск также был связан с ранним и прогрессирующим поражением органов-мишеней, включая гипертрофию левого желудочка, инсультом и ишемической болезнью, но не с хронической болезнью почек или маркерами функции почек [30]. Отсутствие связи между генетическими рисками АГ и функцией почек может указывать на то, что повышение АД и поражение почек не обязательно имеют одинаковое молекулярно-генетическое происхождение.

Новые гены и молекулярные пути, ответственные за повышение АД, выявленные при помощи анализа генетических рисков

Уромодулин. Уромодулин — это белок, экспрессирующийся исключительно в толстой части петли Генле и кодируемый специфическим геном UMOD. Хотя специфическая функция белка неизвестна, нокаутные мыши по этому гену имеют повышение экскреции натрия. Напротив, чрезмерная экспрессия гена уромодулина вызывает дозозависимое снижение экскреции натрия, связанное с повышением АД. Продемонстрирована ассоциация генетического варианта rs1333226UMOD с АГ, причем минорный аллель G был ассоциирован с меньшим риском АГ [33].

Натрийуретические пептиды. Полиморфизмы в генах пропептидов ANP (предсердный натрийуретический пептид) и BNP (мозговой натрийуретический пептид) были ассоциированы с уровнем самих пептидов и АД [34, 35]. У здоровых лиц, гомозиготных по аллели риска rs5068, обнаружена более низкая экспрессия пропептида NT-proANP, возможно опосредованного miR-425. Это влияние на циркулирующий уровень NT-proANP было сопоставимо с изменением, вызванным переходом от чрезвычайно низкой солевой диеты, — от 230 к 4600 мг/дл [36].

Еще один вероятный кандидат — рецептор натрийуретического пептида 3 (NPR) [37]; мыши, нокаутные по этому гену, имеют более низкий уровень АД в связи со сниженным клиренсом натрийуретических пептидов [38]. В GWAS, проведенном с участием пациентов с АГ, однонуклеотидный полиморфизм рядом с этим геном — rs1173771 — был ассоциирован с АГ у европейцев, а rs1173766 — у жителей Восточной Европы [37].

Семейство цитохромов P450, член подсемейства 17 CYP17A1. Этот ген кодирует цитохром, который регулирует активность 17-альфа-гидроксилазы. Миссенс-мутация в этом гене приводит к врожденной гиперплазии надпочечников и высвобождению минералкортикоидов, задержке жидкости и АГ. GWAS, проведенные по этому гену, показали его ассоциации с АГ в популяции [39].

Растворимая альфа и бета субъединицы гуанилатциклазы 1 (GUCY1A3, GUCY1B3). Эти гены кодируют альфа и бета субъединицы растворимой гуанилатциклазы (GC), которые образуют гетеродимер для осуществления NO сигналинга [40, 41]. Активация гуанилатциклазы блокирует приток кальция и дефосфорилирует легкие цепи миозина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [42]. GWAS SNP rs13139571 в гене GUCY1A3–1B3 связан с регуляцией АД [30].

Глутамиламинопептидаза (ENPEP). Этот ген кодирует глутамиламинопептидазу, преобразующую ангиотензин II в ангиотензин III, который способствует вазодилатации. Нонсенс-вариант rs33966350 этого гена приведет к образованию белка либо с пониженной ферментативной активностью, либо с ускоренным таргетным нонсенс-опосредованным распадом. Это приводит к относительному преобладанию ангиотензина II и, в конечном итоге, — к повышению АД [43]. Это может быть использовано в качестве вероятной альтернативной терапевтической мишени ингибиторами АПФ [30]. Было обнаружено, что у мышей, нокаутных по этому гену, развивается АГ [44]. GWAS показали, что SNP rs6825911 ассоциирован с АГ у жителей Восточной Азии [37].

Заключение

Редкие моногенные гипертензивные синдромы нечасто встречаются в клинической практике, но заслуживают внимания для понимания полигенной природы АГ. Идентификация всех геномных вариантов, ассоциированных с АГ, прокладывает путь вперед, в эпоху персонализированной медицины.

Наше понимание роли генетики в становлении и прогрессировании АГ существенно меняется по мере появления новых методов изучения генетических

ассоциаций. Высокая производительность новых методов позволила накопить знания о маркерах, ассоциированных с АГ. При этом малоизученными остаются механизмы реализации генетических рисков, взаимодействие генов друг с другом, роль эпигенетической модификации, метаболомных маркеров, микробиоты и других факторов. В настоящее время основная задача исследователей — определить сложные молекулярно-биологические пути регуляции уровня АД, что позволит от популяционного уровня ассоциаций перейти к индивидуальному уровню понимания патогенеза и подходам к лечению. Современные омиксные технологии, методы РНК-профилирования, методы оценки модификации ДНК, оценка роли микроРНК — все это вскоре позволит нам более точно определить природу повышения АД и сформировать подходы к таргетной терапии.

Немаловажным направлением также является изучение эпигенетических модификаций и роли метаболомных изменений. Эпигенетика АГ была описана нами в предыдущем обзоре [45], в целом, следует признать, что надежды на то, что изучение эпигенетики поможет заполнить тот пробел, который существует в понимании механизмов наследования АГ, не оправдались [46–49]. Для оценки роли эпигенетики в развитии АГ по-прежнему нужны новые исследования.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–15–01177). / The research was supported by the Russian Science Foundation under Grant № 17–15–01177.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM, Irvine H. Page: 1901–1991. The celebration of a leader. *Hypertension*. 1991;18(4):443–445.
2. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent findings in the genetics of blood pressure: how to apply in practice or is a moonshot required? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):54.
3. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;121:219–229.
4. Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science*. 1996;274(5287):536–539.
5. Ji W, Foo JN, O’Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008;40(5):592–599.
6. Spence JD, Rayner BL. Hypertension in blacks: individualized therapy based on renin/aldosterone phenotyping. *Hypertension*. 2018;72(2):263–269.

7. Padmanabhan S, Joe B. Toward precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1469–1528.
8. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355(6357):262–265.
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059–2068.
10. Funder JW. Primary aldosteronism. *Hypertension.* 2019;74(3):458–466.
11. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992;71(1):169–180.
12. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;97(18):1766–1772.
13. Pickering GW. The genetic factor in essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1955;43(3):457–464.
14. Mongeau JG, Biron P, Sing CF. The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin Exp Hypertens A.* 1986;8(4–5):653–660.
15. Harrap SB, Stebbing M, Hopper JL, Hoang HN, Giles GG. Familial patterns of covariation for cardiovascular risk factors in adults: the Victorian Family Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(8):704–715.
16. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, George V, Kaldunski ML, Cowley AW et al. Genetic determinants of hypertension: identification of candidate phenotypes. *Hypertension.* 2000;36(1):7–13.
17. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest.* 1995;95(3):948–953.
18. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(1):63–69.
19. Jiang Z, Zhao W, Yu F, Xu G. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2001;114(12):1249–1251.
20. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T et al. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study). *Hypertens Res.* 2002;25(6):843–848.
21. Lupton SJ, Chiu CL, Lind JM. A hypertension gene: Are we there yet? *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(4):295–304.
22. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension.* 2014;63(3):551–558.
23. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to bloodpressure variation. *Nat Genet.* 2008;40(5):592–599.
24. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661–678.
25. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425.
26. International consortium for blood pressure genome-wide association studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109.
27. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet.* 2003;361(9375):2118–2123.
28. Levy D, Ehret G, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41(6):677–687.
29. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666–676.
30. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109.
31. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403–415.
32. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584–591.
33. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, Di Blasio AM, Lee WK, Gentilini D et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet.* 2010;6(10): e1001177.
34. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666–676.
35. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, Levy D, Bloch KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348–353.
36. Arora P, Wu C, Khan AM, Bloch DB, Davis-Dusenbery BN, Ghorbani A et al. Atrial natriuretic peptide is negatively regulated by microRNA-425. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3378–3382.
37. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in East Asians. *Nat Genet.* 2011;43(6):531–538.
38. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(13):7403–7408.
39. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41(6):677–687.
40. Baker DA, Kelly JM. Structure function and evolution of microbial adenylyl and guanylyl cyclases. *Mol Microbiol.* 2004;52(5):1229–1242.
41. Yamagami S, Suzuki N. Divergence from of guanylyl cyclases in medaka fish their genomic structure and phylogenetic relationships to those in vertebrates and invertebrates. *Zool Sci.* 2005;22(8):819–835.
42. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylyl cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;237(3):893.
43. Friebe A, Mergia E, Dangel O, Lange A, Koesling D. Fatal gastrointestinal obstruction and hypertension in mice lacking nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *PNAS.* 2007;104(18):7699–7704.

44. Ishii M, Hattori A, Numaguchi Y, Ma X, Nagasaka T, Tsujimoto M et al. The effect of recombinant aminopeptidase A (APA) on hypertension in pregnant spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Early Hum Dev.* 2009;85(9):589–594.

45. Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(6):559–566. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566>. [Konradi AO. Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2015;21(6):559–566. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566>. In Russian].

46. Wang X, Prins BP, Sober S, Laan M, Snieder H. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(6):442–451.

47. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015;165(1):154–165.

48. Liang M, Cowley AW, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Epigenomics of hypertension. *Semin Nephrol.* 2013;33(4):392–399.

49. Cowley AW, Nadeau JH, Baccarelli A, Berecek K, Fornage M, Gibbons GH et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute working group on epigenetics and hypertension. *Hypertension.* 2012;59(5):899–905.

Информация об авторе

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre; Head, Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-07.127.124.3:612.1:616.12-008.331

Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии

Е. Р. Молокова, Д. В. Рыжкова

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

Контактная информация:

Молокова Евгения Руслановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: jmolokov@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.06.20 и принята к печати 23.06.20.*

Резюме

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редкой и клинически неблагоприятной формой легочной гипертензии, для которой характерны ремоделирование сосудов малого круга кровообращения, а также обменные и функциональные нарушения в миокарде правого желудочка. Доказанная смена путей метаболизма на анаэробный гликолиз в сердце и легких может быть количественно и качественно оценена с помощью метода молекулярной визуализации — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В настоящей статье проведен анализ зарубежной литературы, представлены результаты исследований, подтверждающих диагностическую значимость выполнения процедуры ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (КТ), с ^{18}F -ФДГ и другими перспективными радиофармацевтическими препаратами у пациентов с ЛАГ. Данная методика позволяет оценить тяжесть заболевания, определить клинический прогноз и сделать вывод об эффективности проводимого лечения в каждом конкретном случае. Кроме того, методы молекулярной визуализации предоставляют возможность проанализировать патогенетическую основу ЛАГ и рассмотреть новые биологические мишени, такие как факторы развития эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, легочная гипертензия, ремоделирование легочных сосудов, компьютерная томография, фтордезоксиглюкоза, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, метаболизм правого желудочка

Для цитирования: Молокова Е. Р., Рыжкова Д. В. Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):501–508. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-501-508

Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography

E. R. Molokova, D. V. Ryzhkova
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Evgeniia R. Molokova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: jmolokov@mail.ru

*Received 12 June 2020;
accepted 23 June 2020.*

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and severe form of pulmonary hypertension, which is characterized by pulmonary vascular remodeling, as well as metabolic and functional alterations in the right ventricular myocardium. The proven metabolic shift towards anaerobic glycolysis in the heart and lungs can be quantitatively and qualitatively evaluated with a molecular imaging technique — 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET). This review is devoted to the analysis of foreign scientific publications. There are presented research results that prove the diagnostic value of fused PET/computer tomography (CT) (PET/CT) images with FDG and other promising radiopharmaceuticals in patients with PAH. This tool allows estimation of the severity of the disease, to determine the clinical prognosis and monitor the effectiveness of treatment in each case. Furthermore, the methods of molecular visualization allow the analysis of the PAH pathogenesis and description of the new biologic targets, such as development factors of endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary vasculature.

Key words: positron emission tomography, pulmonary hypertension, pulmonary vascular remodeling, 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose, computer tomography, right ventricular metabolism

For citation: Molokova ER, Ryzhkova DV. Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):501–508. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-501-508

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является редкой формой легочной гипертензии, в основе патогенеза которой лежат первичное поражение микрососудистого русла и прогрессирующая облитерация просвета дистальных легочных артерий и артериол [1]. Патологические изменения в легочных сосудах при ЛАГ характеризуются ремоделированием стенок мелких артерий и артериол вследствие пролиферации клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, что приводит к утолщению

среднего слоя сосудистой стенки за счет отложения в нем коллагеновых волокон и инфильтрации макрофагами. Повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ведет к увеличению нагрузки на правый желудочек с последующим развитием правожелудочковой недостаточности — основной причины смерти больных ЛАГ.

Морфологические изменения в правом желудочке при ЛАГ характеризуются гипертрофией миокарда, увеличением систолического давления

и конечно-диастолического объема с последующей дилатацией, что сопровождается снижением коронарной перфузии и изменением энергетического обмена кардиомиоцитов за счет повышения метаболизма глюкозы [2, 3]. Вследствие развивающейся ишемии происходит смена более энергетически выгодного пути окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, что влечет за собой нарушение функции правого желудочка, снижение его сократимости и фракции выброса [4, 5]. Следует отметить, что существует и альтернативная точка зрения, согласно которой патологические метаболические сдвиги у пациентов с ЛАГ развиваются и в отсутствие признаков ишемии [6, 7].

Метаболический сдвиг к менее энергетически выгодному процессу гликолиза и гиперэкспрессия транспортера GLUT1 приводят к компенсаторному повышению захвата глюкозы поврежденными клетками, что может быть определено количественно с помощью метода молекулярной визуализации — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) (ПЭТ с ^{18}F -ФДГ).

В экспериментальном исследовании J. L. Izquierdo-García с соавторами (2018) продемонстрировано повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в легочной паренхиме, правом и левом желудочках при ЛАГ по сравнению с контрольной группой. Процедура ПЭТ выполнялась на подопытных мышях после ночного периода голодания, а для количественной оценки захвата радиофармацевтического препарата (РФП) в миокарде обоих желудочков и в легочной паренхиме исследователями были выделены трехмерные области интереса с последующим количественным подсчетом максимального показателя стандартизированного захвата РФП (SUVmax) [8]. С помощью ПЭТ ранее изучали метаболические изменения в миокарде и легочной паренхиме при ЛАГ *in vivo* в экспериментальных моделях на животных [9] и у пациентов с данным заболеванием [5, 10]. Предварительные данные демонстрируют корреляцию между повышенным захватом ^{18}F -ФДГ в правом желудочке и тяжестью заболевания [11]. В исследовании D. Saugin с соавторами (2017) на основании результатов ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (КТ) (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ и синхронизированной с электрокардиограммой, были количественно определены метаболические и функциональные изменения в правом желудочке, а также метаболические изменения в легочной паренхиме у пациентов с легочной гипертензией по сравнению с группой контроля, представленной здоровыми добровольцами. В данной работе большая часть пациентов с легочной гипертензией имела

подтвержденную ЛАГ наследственной или идиопатической формы. Согласно дизайну исследования, процедура ПЭТ/КТ выполнялась после периода голодания длительностью 8 часов, область исследования включала в себя сердце и большую часть легочной паренхимы. С помощью специализированного программного обеспечения рабочей станции высчитывалась фракция выброса правого желудочка. На статических изображениях ПЭТ/КТ сердца исследователем выделялись области интереса с последующим количественным определением показателей SUVmax в стенке правого и левого желудочков и их отношения $\text{SUVmax}_{\text{RV}}/\text{SUVmax}_{\text{LV}}$, а также в стенке правого предсердия и межжелудочковой перегородке. В легочной паренхиме также был выполнен подсчет среднего показателя стандартизированного захвата РФП (SUVmean) в 24 зонах интереса. Полученные значения захвата ^{18}F -ФДГ в легких и сердце, отражающие уровень метаболизма глюкозы, а также функциональные показатели правого желудочка были значимо выше у пациентов с легочной гипертензией по сравнению с контрольной группой [12]. Более того, объемные характеристики правого желудочка, определенные с помощью метода ПЭТ/КТ, и относительный показатель углеводного метаболизма миокарда $\text{SUVmax}_{\text{RV}}/\text{SUVmax}_{\text{LV}}$ коррелировали с уровнем мозгового натрийуретического пептида и параметрами эхокардиографического исследования, такими как: конечно-диастолическая и конечно-систолическая площади правого желудочка, TAPSE (систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана), систолическое давление в правом желудочке, Tei-индекс (индекс производительности правого желудочка) и продольная глобальная пиковая систолическая деформация правого желудочка.

В работе R. Kluge с соавторами (2005) изучалась связь между относительным показателем метаболизма миокарда правого желудочка $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ и тяжестью легочной гипертензии (из исследования были исключены пациенты с легочной гипертензией вследствие патологии левых камер сердца). Авторами была установлена корреляция между показателем SUV_{RV} и функциональным классом легочной гипертензии, а также индексом производительности правого желудочка (Tei-индекс). Следует отметить, что в этом исследовании ПЭТ сердца выполняли после перорального приема глюкозы с целью подавления окисления жирных кислот в кардиомиоцитах, поэтому увеличение отношения $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ было связано преимущественно со снижением захвата ^{18}F -ФДГ в миокарде левого желудочка вследствие более низкой преднагрузки [13].

Противоположные выводы о причинах повышения показателя $\text{SUV}_{\text{RV}}/\text{SUV}_{\text{LV}}$ были сделаны G. Hagan

с соавторами (2011): исследователи предполагали, что этот показатель увеличивается за счет интенсификации углеводного обмена в миокарде правого желудочка [10]. В другом исследовании М. М. Сап с соавторами (2011) были получены похожие результаты: значение отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} было существенно выше у пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой и коррелировало с показателями эхокардиографии и теста с 6-минутной ходьбой [14]. S. Vokhari с соавторами (2011) также продемонстрировали связь показателей SUV_{RV} отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} со значением давления в легочной артерии, измеренного при катетеризации правых камер сердца [15]. В работе Н. Ohira с соавторами (2016) было показано, что отношение SUV_{RV}/SUV_{LV} связано со степенью повышения давления при ЛАГ следующим образом: у пациентов со средним давлением в легочной артерии (срДЛА) менее 35 мм рт. ст. отношение RV/LV было меньше 1, а у пациентов со срДЛА более 50 мм рт. ст. данное отношение было больше 1. Авторы объясняли свое наблюдение повышением нагрузки давлением на правый желудочек у пациентов с ЛАГ [16].

Интересные выводы были сделаны так же в работе М. Oguz с соавторами (2019), посвященной изучению диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). В данном исследовании была выявлена отрицательная корреляция между показателями теста с 6-минутной ходьбой и отношением SUV_{RV}/SUV_{LV} [17]. Следовательно, авторы предположили, что методика ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может стать альтернативой классической клинической пробе в случаях, когда выполнение теста невозможно ввиду снижения толерантности к физической нагрузке, возрастных ограничений, патологии опорно-двигательной системы и тяжелых сопутствующих заболеваний. Также в данной работе была выявлена статистически значимая связь между значением SUV_{RV}/SUV_{LV} и индексом поражения артериального русла (Qanadli score), который количественно отражает обструкцию легочных артерий посттромботическим материалом. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является еще и ценным методом для косвенной оценки степени эмболизации легочного сосудистого русла и прогнозирования количества фибрированных хронических тромбов, которое может быть эффективно удалено во время тромбэндартерэктомии.

В зарубежной литературе представлен целый ряд научных публикаций, посвященных оценке метаболизма правого желудочка с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ЛАГ после лекарственной терапии

заболевания. В исследовании М. Oikawa с соавторами (2005) было доказано снижение накопления РФП в правом желудочке у пациентов, прошедших трехмесячный курс терапии эпопростенолом — аналогом простациклина, препаратом для лечения ЛАГ [11]. По данным W. Fang с соавторами (2012), после шести месяцев приема силденафила (ингибитора ФДЭ-5) также наблюдалось значительное снижение отношения SUV_{RV}/SUV_{LV} [18].

Так как прогноз заболевания во многом определяется функциональным статусом правого желудочка и темпами развития сердечной недостаточности, несколько зарубежных исследований было посвящено изучению прогностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ЛАГ. S. Tatebe с соавторами (2014) рассматривали уровень захвата ^{18}F -ФДГ миокардом правого желудочка в качестве прогностического маркера, отражающего тяжесть заболевания и эффективность проводимого лечения [19]. В недавнем исследовании W. Li с соавторами (2015) был установлен факт, что повышенное значение SUV_{RV} как и SUV_{RV}/SUV_{LV} является независимым предиктором неблагоприятного исхода болезни [20].

Метаболические изменения в кардиомиоцитах правого желудочка происходят в том числе вследствие ишемии кардиомиоцитов из-за снижения перфузионного давления в правой коронарной артерии [21]. Недостаточное поступление кислорода к миокарду приводит к стимуляции процесса анаэробного гликолиза как источника АТФ и снижению скорости бета-окисления жирных кислот. Однако данный метаболический путь выработки АТФ менее эффективен, чем окислительное фосфорилирование, и не способен длительно поддерживать состояние компенсации при тяжелой гипертрофии миокарда, в результате чего кардиомиоциты правого желудочка переходят в состояние гибернации. Это было подтверждено в исследовании Н. Ohira с соавторами (2016), которое проводилось в два этапа: сначала выполнялась процедура ПЭТ/КТ с ^{13}N -аммонием или ^{82}Rb -хлоридом для оценки перфузии миокарда в покое, вторым этапом — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после периода голодания для изучения метаболического статуса миокарда правого и левого желудочков. Авторами был обнаружен паттерн «перфузионно-метаболического несоответствия» в миокарде правого желудочка у всех пациентов с тяжелой ЛАГ, что подтверждает наличие гибернации как результата гипоксии кардиомиоцитов [16].

Кроме ^{18}F -ФДГ, для более детального и глубокого изучения метаболических изменений в миокарде правого желудочка при ЛАГ было предложено использование $^{15}O_2$ и $C^{15}O$ в качестве биомаркеров

окислительного метаболизма [22]. В исследовании Y. Wong с соавторами (2011) с помощью данных РФП было продемонстрировано снижение эффективности использования кислорода при его повышенном поглощении кардиомиоцитами правого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью III функционального класса (NYHA), что подтверждает гипотезу о развитии митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в патогенезе ЛАГ. Также перспективными РФП представляются меченые антагонисты альфа-бета-3-интегринина — ^{18}F -RDG для исследования процесса ангиогенеза [23] и препарат ^{11}C -гидроксиэфедрин для оценки изменений симпатической иннервации правого желудочка [24].

Противоречивые результаты были получены в двух работах по изучению липидного обмена в кардиомиоцитах правого желудочка при ЛАГ с помощью РФП ^{18}F -фтортиагептадекановой кислоты (^{18}F -FTНА). В исследовании В. В. Graham с соавторами (2015) было продемонстрировано снижение накопления ^{18}F -FTНА в правом желудочке экспериментального животного с классической моделью ЛАГ, и авторы объяснили этот феномен уменьшением активности ферментов и числа переносчиков свободных жирных кислот в кардиомиоцитах, в частности липопротеинлипазы. В результате ингибирования ферментов липидного обмена авторы наблюдали переход с липидных на углеводные энергетические источники [7]. Уже по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ были зарегистрированы повышение скорости утилизации глюкозы и усиление процесса анаэробного гликолиза в миокарде правого желудочка. Альтернативные результаты были получены в исследовании Н. Ohira с соавторами (2016), в котором были установлены прямая корреляция между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в миокарде правого желудочка и степенью тяжести ЛАГ и взаимосвязь между повышением аккумуляции ^{18}F -FTНА в кардиомиоцитах и тяжестью дисфункции правого желудочка у пациентов с ЛАГ. Исследователями был сделан вывод об усилении процессов утилизации свободных жирных кислот в кардиомиоцитах при снижении фракции выброса правого желудочка [16]. Взаимосвязь между повышенным захватом ^{18}F -FTНА и ухудшением сократительной функции правых отделов сердца, по представлению авторов, могла свидетельствовать о вкладе процесса окисления свободных жирных кислот в развитие дезадаптации гипертрофированного правого желудочка. Тем не менее авторами отмечен факт, что по мере увеличения срДЛА показатель накопления ^{18}F -ФДГ в сердечной мышце становился непропорционально выше значения аккумуляции ^{18}F -FTНА в миокарде, что указывало на метаболический сдвиг в сторону

анаэробного гликолиза при прогрессировании заболевания.

Важную роль в патогенезе ЛАГ играет митохондриальная дисфункция, развивающаяся в эндотелиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов малого круга кровообращения [25, 26]. Как и в кардиомиоцитах, в них происходит смена клеточного метаболизма глюкозы с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, так называемый «эффект Варбурга» [27]. Метаболические изменения в легочных сосудах предположительно связаны с активацией фактора HIF-1 α , который в свою очередь индуцируется гипоксией [28]. Как было показано в исследовании J. W. Kim с соавторами (2006), также происходит нарушение в работе пируватдегидрогеназного комплекса, в результате чего молекулы пирувата не поступают в цикл Кребса для последующего окисления [29].

При выполнении ПЭТ/КТ А. Frille с соавторами (2016) отмечено повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в легких, как у пациентов с ЛАГ (идиопатическая ЛАГ, наследственная, вследствие системных заболеваний соединительной ткани, врожденных пороков сердца и так далее), так и у больных с легочной гипертензией вследствие заболеваний легких и ХТЭЛГ [30]. Однако у больных вторичной легочной гипертензией на фоне патологии левых камер сердца значения SUV статистически не отличались от контрольной группы [31].

В работе А. Frille с соавторами (2016) также было проведено исследование показателей захвата ^{18}F -ФДГ в сердце и легких у пациентов с тяжелой легочной гипертензией разных этиологических групп. У всех больных со срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. уровни накопления РФП в легочной паренхиме, правой и левой легочных артериях, а также в миокарде правого желудочка были значительно выше, чем у пациентов со срДЛА < 25 мм рт. ст. Те же результаты были получены при сравнении больных с ЛСС ≥ 6 ед. Вуда и ЛСС < 6 ед. Вуда [30]. Указанные значения SUV значимо коррелировали с показателями катетеризации правых камер сердца (срДЛА, ЛСС) и уровнем натрийуретического мозгового пропептида. По итогам исследования авторы сделали выводы о том, что легочная гипертензия независимо от этиологии представляет собой ангиопролиферативное заболевание, развивающееся первично (при ЛАГ) или вторично при прогрессировании основного заболевания (тяжелая патология легких, ХТЭЛГ). Также было показано, что пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток с утолщением интимы и среднего слоя стенки легочных артерий происходит в рамках ремоделирования легочных сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью

нию легких и интерстициальными заболеваниями легких [32, 33]. Кроме того, был сделан вывод, что при прогрессировании легочной гипертензии любой этиологии метаболические изменения в легочной паренхиме, легочных артериях и правом желудочке, определенные с помощью ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, зависят от тяжести развивающейся гипертензии.

Еще одной биологической мишенью молекулярной визуализации при ЛАГ следует рассматривать исследование эндотелиальной дисфункции как раннего и ключевого события в развитии патологии легочных сосудов [34]. Для изучения функции эндотелия сосудов малого круга кровообращения были предложены несколько РФП для ПЭТ — это антагонисты к эндотелиновым рецепторам типа ET_B ^{18}F -BQ-3020 [35] и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ^{18}F -каптоприл и ^{18}F -лизиноприл [36]. Важным научным направлением представляется разработка меченых лигандов к потенциальным терапевтическим мишеням, таким как фермент фосфодиэстераза 5. В своей работе S. Jakobsen с соавторами (2006) продемонстрировали специфичность связывания РФП ^{11}C -RAL-01PDE с ФДЭ-5 в сердце и легких, количественно отражая экспрессию данного фермента и возможность эффективного использования его ингибиторов с терапевтической целью [37].

Изучение пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов как звена патогенеза ЛАГ может быть реализовано с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Однако этот метод имеет ограничения в оценке состояния легочного сосудистого русла, так как снижение перфузии в системе малого круга кровообращения препятствует достижению РФП дистальных отделов легочных артерий. Кроме того, ^{18}F -ФДГ не обладает специфической тропностью к легочным сосудам и может накапливаться в пораженных участках легочной ткани иной этиологии, например, в воспалительных очагах при инфильтративных заболеваниях легких [38].

Многообещающие результаты были представлены в работе по изучению сосудистого ремоделирования при ЛАГ с помощью другого меченого индикатора ^{18}F -фтор-L-тимидина — маркера клеточной пролиферации [39]. Ранее было доказано, что накопление данного РФП строго коррелирует с гистологическими маркерами клеточной пролиферации, такими как Ki 67 [40]. С помощью метода динамической ПЭТ/КТ A. Ashk с соавторами (2018) продемонстрировали высокую аккумуляцию ^{18}F -фтор-L-тимидина в легких у пациентов с идиопатической ЛАГ по сравнению с контрольной группой. Была отмечена гетерогенность захвата РФП как между пациентами, так и у каждого больного в отдельности, что совпа-

дало с результатами гистологических исследований легочной ткани у пациентов с ИЛАГ: по данным иммуногистохимического анализа, в легочных артериях, подвергшихся ремоделированию, у этой группы больных идиопатической ЛАГ была определена повышенная продукция тимидинкиназы 1, а в клеточных культурах сосудистых фибробластов с помощью полимеразной цепной реакции отмечена гиперэкспрессия генов тимидинкиназы 1, тимидинфосфорилазы и переносчика тимидина ENT1 [39].

Такие же результаты были получены этой же группой авторов на экспериментальных моделях ЛАГ. Были установлены повышенное накопление ^{18}F -фтор-L-тимидина в легких экспериментальных животных и корреляция с уровнем Ki67, а также последующее снижение захвата РФП легочными сосудами после проведенного лечения антипролиферативными таргетными препаратами. По итогам данного исследования были сделаны выводы о высокой диагностической ценности ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтор-L-тимидином для неинвазивной оценки гиперпролиферации эндотелия и гладкомышечной мускулатуры сосудов малого круга кровообращения при ЛАГ. Кроме того, авторы предлагают применять ^{18}F -фтор-L-тимидин для оценки ответа на новые методы лечения, направленные на восстановление структурных изменений в легочных артериях, и в перспективе для индивидуального подбора антипролиферативных таргетных препаратов. По сравнению с ^{18}F -ФДГ, существенным преимуществом ^{18}F -фтор-L-тимидина являются низкое фоновое накопление и возможность точной дифференцировки клеточной пролиферации от воспалительной реакции [41].

Заключение

Таким образом, на основании анализа литературы следует признать, что проблема изучения метаболизма миокарда правого желудочка и пролиферации эндотелия и гладкомышечной ткани стенок сосудов малого круга кровообращения с помощью ПЭТ/КТ с различными РФП у пациентов с ЛАГ не потеряла своей актуальности. ПЭТ предоставляет возможность стратифицировать пациентов по тяжести заболевания и точнее определить прогноз. В дальнейшем требуется разработка новых радиоизотопных методик не только для оценки изменений в легочных артериях, но и для исследования функции правого желудочка, так как именно правожелудочковая недостаточность является ведущей причиной смерти больных легочной гипертензией. В целом использование методов молекулярной визуализации раскрывает новые возможности в изучении разнообразных биологических процессов в норме и при патологии, в том числе у такой сложной с клинической точки

зрения группы больных, как пациенты с ЛАГ. В будущем необходимы научные исследования, посвященные динамическому наблюдению за состоянием пациентов с ЛАГ и мониторингу эффективности новых таргетных препаратов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1655–1665. doi:10.1056/NEJMra035488
- Mielniczuk LM, Birnie D, Ziadi MC, deKemp RA, DaSilva JN, Burwash I et al. Relation between right ventricular function and increased right ventricular [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(1):59–66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.905984
- van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KM, Bronzwaer JG et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2008;29(1):120–127. doi:10.1093/eurheartj/ehm567
- Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS, Louis Handoko M, Jaspers RT, Postmus PE et al. Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):231–240. doi:10.1016/j.healun.2012.09.025
- Lundgrin EL, Park MM, Sharp J, Tang WH, Thomas JD, Asosingh K et al. Fasting 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography to detect metabolic changes in pulmonary arterial hypertension hearts over 1 year. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(1):1–9. doi:10.1513/AnnalsATS.201206-029OC
- Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, Zervopoulos S, Haromy A, Nagendran J et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mod Med (Berl).* 2013;91(11):1315–1327. doi:10.1007/s00109-013-1059-4
- Graham BB, Kumar R, Mickael C, Sanders L, Gebreab L, Huber KM et al. Severe pulmonary hypertension is associated with altered right ventricle metabolic substrate uptake. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(5):L435–L440. doi:10.1152/ajplung.00169.2015
- Izquierdo-Garcia JL, Arias T, Rojas Y, Garcia-Ruiz V, Santos A, Martin-Puig S et al. Metabolic reprogramming in the heart and lung in a murine model of pulmonary arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:110. doi:10.3389/fcvm.2018.00110
- Marsboom G, Wietholt C, Haney CR, Toth PT, Ryan JJ, Morrow E et al. Lung (1)(8) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):670–679. doi:10.1164/rccm.201108-1562OC
- Hagan G, Southwood M, Treacy C, Ross RM, Soon E, Coulson J et al. (18)FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: a proof-of-principle study. *Pulm Circ.* 2011;1(4):448–455. doi:10.4103/2045-8932.93543
- Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J et al. Increased [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1849–1855. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.065
- Saygin D, Highland KB, Farha S, Park M, Sharp J, Roach EC et al. Metabolic and functional evaluation of the heart and lungs in pulmonary hypertension by gated 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography. *Pulm Circ.* 2017;7(2):428–438. doi:10.1177/2045893217701917
- Kluge R, Barthel H, Pankau H, Seese A, Schauer J, Wirtz H et al. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2005;46(1):25–31.
- Can MM, Kaymaz C, Tanboga IH, Tokgoz HC, Canpolat N, Turkyilmaz E et al. Increased right ventricular glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med.* 2011;36(9):743–748. doi:10.1097/RLU.0b013e3182177389
- Bokhari S, Raina A, Rosenweig EB, Schulze PC, Bokhari J, Einstein AJ et al. PET imaging may provide a novel biomarker and understanding of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):641–647. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.963207
- Ohira H, deKemp R, Pena E, Davies RA, Stewart DJ, Chandy G et al. Shifts in myocardial fatty acid and glucose metabolism in pulmonary arterial hypertension: a potential mechanism for a maladaptive right ventricular response. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1424–1431. doi:10.1093/ehjci/jev136
- Oguz M, Kivrak T, Sunbul M, Dede F, Yildizeli B, Mutlu B. Diagnostic modality for evaluation of right ventricle in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Int J Cardiovasc Acad.* 2019;5:152–158. doi:10.4103/IJCA.IJCA_35_19
- Fang W, Zhao L, Xiong CM, Ni XH, He ZX, He JG et al. Comparison of 18F FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ.* 2012;2(3):365–372. doi:10.4103/2045-8932.101651
- Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, Sugimura K, Satoh K, Miura Y et al. Enhanced [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(6):666–672. doi:10.1093/ehjci/jet276
- Li W, Wang L, Xiong C-M, Yang T, Zhang Y, Gu Q et al. The prognostic value of 18F-FDG uptake ratio between the right and left ventricles in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Nucl Med.* 2015;40(11):859–863. doi:10.1097/RLU.0000000000000956
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martinez ML et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1137–1142.
- Wong YY, Ruiter G, Lubberink M, Raijmakers PG, Knaapen P, Marcus JT et al. Right ventricular failure in idiopathic pulmonary arterial hypertension is associated with inefficient myocardial oxygen utilization. *Circ Heart Fail.* 2011;4(6):700–706. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962381
- Higuchi T, Bengel FM, Seidl S, Watzlowik P, Kessler H, Hegenloh R et al. Assessment of alphavbeta3 integrin expression after myocardial infarction by positron emission tomography. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):395–403. doi:10.1093/cvr/cvn033
- Pietila M, Malminiemi K, Ukkonen H, Saraste M, Nagren K, Lehtikainen P et al. Reduced myocardial carbon-11 hydroxyephedrine retention is associated with poor prognosis in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(3):373–376.
- Freund-Michel V, Khoayattee N, Savineau JP, Muller B, Guibert C. Mitochondria: roles in pulmonary hypertension. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;55:93–97. doi:10.1016/j.biocel.2014.08.012
- Zhao L, Ashek A, Wang L, Fang W, Dabral S, Dubois O et al. Heterogeneity in lung (18) FDG uptake in pulmonary arterial

hypertension: potential of dynamic (18) FDG positron emission tomography with kinetic analysis as a bridging biomarker for pulmonary vascular remodeling targeted treatments. *Circulation*. 2013;128(11):1214–1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004136

27. Rehman J, Archer SL. A proposed mitochondrial-metabolic mechanism for initiation and maintenance of pulmonary arterial hypertension in fawn-hooded rats: the Warburg model of pulmonary arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2010;661:171–185. doi:10.1007/978-1-60761-500-2_11

28. Ryan JJ, Archer SL. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part I: metabolic plasticity and mitochondrial dynamics in the pulmonary circulation and right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(19):1691–1702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006979

29. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*. 2006;3(3):177–185. doi:10.1016/j.cmet.2006.02.002

30. Frille A, Steinhoff KG, Hesse S, Grachtrup S, Wald A, Wirtz H et al. Thoracic [18F] fluorodeoxyglucose uptake measured by positron emission tomography/computed tomography in pulmonary hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3976. doi:10.1097/MD.0000000000003976

31. Ohira H, Beanlands R, McArdle B, deKemp R, Renaud J, Klein R et al. Evaluation of lung glucose uptake with fluorine-18 fluorodeoxy glucose Positron Emission Tomography/CT in patients with pulmonary artery hypertension and pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Col Cardiol*. 2015;65:10S. doi:10.1016/S0735-1097(15)61150-0

32. Farkas L, Gaudie J, Voelkel NF, Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(1):1–15. doi:10.1165/rcmb.2010-0365TR

33. Barbera JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmon Circ*. 2013;3(1):160–164. doi:10.4103/2045-8932.109949

34. Dupuis J, Harel F, Nguyen QT. Molecular imaging of the pulmonary circulation in health and disease. *Clin Transl Imaging*. 2014;2(5):415–426. doi:10.1007/s40336-014-0076-9

35. Johnstrom P, Richards HK, Fryer TD, Clark JC, Weissberg PL, Rudd JH et al. Imaging endothelin ET(B) receptors using [18 F]-BQ3020: in vitro characterization and positron emission tomography (microPET). *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231(6):736–740.

36. Qing F, McCarthy TJ, Markham J, Schuster DP. Pulmonary angiotensin-converting enzyme (ACE) binding and inhibition in humans. A positron emission tomography study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2019–2025.

37. Jakobsen S, Kodahl GM, Olsen AK, Cumming P. Synthesis, radiolabeling and in vivo evaluation of [11C]RAL-01, a potential phosphodiesterase 5 radioligand. *Nucl Med Biol*. 2006;33(5):593–597.

38. Groves AM, Win T, Sreaton NJ, Berovic M, Endozo R, Booth H et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2009;50(4):538–545. doi:10.2967/jnumed.108.057901

39. Ashek A, Spruijt OA, Harms HJ, Lammertsma AA, Cupitt J, Dubois O et al. 3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography depicts heterogeneous proliferation pathology in idiopathic pulmonary arterial hypertension patient lung. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):e007402. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007402

40. Vesselle H, Grierson J, Muzi M, Pugsley JM, Schmidt RA, Rabinowitz P et al. In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[(18) F] fluorothymidine ([18) F]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [(18) F]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res*. 2002;8(11):3315–3323.

41. van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, Maas B, Vaalburg W, de Vries EF et al. Selectivity of 18F-FLT and 18F-FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. *J Nucl Med*. 2004;45(4):695–700.

Информация об авторах

Молокова Евгения Руслановна — клинический ординатор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: jmolokov@mail.ru;

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и терапии института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: ryzhkova_dv@almazovcentre.ru.

Author information

Evgeniia R. Molokova, MD, Resident (Radiology), Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: jmolokov@mail.ru;

Daria V. Ryzhkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Clinical Research Department of Nuclear Medicine, Head, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Researcher, Department of the Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: ryzhkova_dv@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.2: 619.9-036.22

Статины: неожиданная помощь при COVID-19

Д. Ф. Гареева¹, Т. И. Мусин¹, В. Н. Павлов¹,
П. А. Давтян¹, В. Ш. Ишметов¹, М. Р. Плотникова¹,
А. В. Павлов¹, Кай Бенжи², П. Стрикер³, К. Карвальо³,
Н. Ш. Загидуллин¹

¹ Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

² Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай

³ Исследовательский институт Пеле Пекено Принсипи и факультет Пекено Принсипи, Куритиба, Бразилия

Контактная информация:

Гареева Диана Фирдависовна,
ФГБОУ ВО «БГМУ»
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа,
Россия, 450008.
E-mail: danika09@mail.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.20 и принята к печати 06.08.20.

Резюме

Пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное воздействие на здоровье миллионов людей во всем мире. К сожалению, затягивается процесс создания эффективных противовирусных препаратов и вакцины. Поэтому исследуются уже имеющиеся в наличии лекарственные препараты, которые могут оказать эффект при COVID-19. В связи с тем, что вирусная инфекция часто поражает сердечно-сосудистую систему, вызывая инфаркты миокарда, вирусные миокардиты, тахикардии и стрессовые кардиомиопатии, была выдвинута теория, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины — способны снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы данный класс препаратов был предложен в том числе при вирусных инфекциях, таких как вирус гриппа или MERS-CoV. В обзоре обсуждаются как последние клинические данные об эффективности статинов при COVID-19, так и их плейотропные механизмы, способные ограничить патогенное действие вирусов на организм. В частности, статины могут действовать на липидные клеточные рафты (субдоменов плазматической мембраны), снижая в них концентрацию липидов; ограничивать взаимодействие вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 и CD-147; обладают противовоспалительным эффектом (блокировка молекулярных механизмов воспаления, включая NF-κB и NLRP3); ограничивают развитие «цитокинового шторма» у тяжелых пациентов с COVID-19; могут ингибировать основную протеазу SARS-CoV-2, влиять на коагуляцию, ограничивать симпатическую активность нервной системы и так далее. В двух крупных когортных наблюдательных исследованиях (96032 и 13981 больных) у госпитализированных пациентов с COVID-19, принимающих статины, было показано снижение внутрибольничной смертности и смертности через 28 дней после начала госпитализации. Таким образом, данная группа препаратов может занять свое место в лечении COVID-19.

Ключевые слова: статины, плейотропные эффекты, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, CD 149, смертность, липидные рафты, воспаление

Для цитирования: Гареева Д. Ф., Мусин Т. И., Павлов В. Н., Давтян П. А., Ишметов В. Ш., Плотникова М. Р., Павлов А. В., Кай Бенжи, Стрикер П., Карвальо К., Загидуллин Н. Ш. Статины: неожиданная помощь при COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):509–517. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-509-517

Statins: unexpected help in COVID-19

D. F. Gareeva¹, T. I. Musin¹, V. N. Pavlov¹,
P. A. Davtyan¹, V. Sh. Ishmetov¹, M. R. Plotnikova¹,
A. V. Pavlov¹, Benzhi Cai², P. Stricker³, K. Carvalho³,
N. Sh. Zagidullin¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Harbin Medical University, Harbin, China

³ Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Brazil

Corresponding author:

Diana F. Gareeva,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: danika09@mail.ru

Received 1 August 2020;
accepted 8 August 2020.

Abstract

The COVID-19 pandemic has had a huge impact on the health of millions of people around the world on an unprecedented scale. Unfortunately, the process of creating effective antiviral drugs and vaccines is being delayed. Therefore, drugs that are already available and may have an effect on COVID-19 are being investigated. Due to the fact that viral infection often affects the cardiovascular system, causing myocardial infarction, viral myocarditis, tachyarrhythmias and stress cardiomyopathies, a theory was put forward that HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase) inhibitors (statins) can reduce the risk of cardiovascular complications in these patients. In recent years, this class of drugs has been proposed, including for viral infections, such as the influenza virus or MERS-CoV. The review discusses both the latest clinical data on the efficacy of statins in COVID-19 and the pleotropic mechanisms of statins that can limit the pathogenic effect of viruses. In particular, statins can act on lipid cell rafts (subdomains of the plasma membrane), decreasing their lipid concentration; limiting the interaction of the virus with the receptors of angiotensin-converting enzyme-2 and CD-147. Statins have an anti-inflammatory effect (blocking the molecular mechanisms of inflammation, including NF- κ B and NLRP3), limit the development of a “cytokine storm” in severe patients with COVID-19; can inhibit SARS-CoV-2 basic protease; influence coagulation, limit sympathetic activity and have other effects. In two large cohort observational studies (n = 96032 and n = 13981), hospitalized patients with COVID-19 who were taking statins showed a decrease in hospital mortality and mortality 28 days after the admission to the hospital. Thus, statins can play a role in the treatment of COVID-19.

Key words: statins, pleotropic effects, COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, CD 147, mortality, lipid rafts, inflammation

For citation: Gareeva DF, Musin TI, Pavlov VN, Davtyan PA, Ishmetov VSh, Plotnikova MR, Pavlov AV, Cai Benzhi, Stricker P, Carvalho K, Zagidullin NSh. Statins: unexpected help in COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):509–517. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-509-517

Введение

Коронавирус, индуцирующий острый тяжелый респираторный синдром (SARS-CoV-2) и вызвавший пандемию COVID-19, представляет собой огромный вызов системе здравоохранения во всем мире. В настоящее время действенного патогенетического лечения COVID-19 не существует, и наиболее эффективной превентивной стратегией является предотвращение контакта с вирусом [1, 2]. Стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чрезвычайно важ-

ны при пандемии COVID-19. Уже очевидно, что разработка патогенетической терапии и вакцин против вируса займет много времени. Одной из самых результативных стратегий лечения может быть максимально эффективное использование уже имеющихся в наличии препаратов, которые могут показать антиковидную активность. В настоящее время запущено более 850 клинических исследований с использованием имеющихся в наличии лекарственных средств для лечения COVID-19. Статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-

кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) представляют собой группу препаратов, обычно используемых для снижения уровня холестерина в сыворотке крови путем предотвращения его синтеза в печени [3, 4]. Помимо хорошо известных антилипидемических свойств, статины обладают полезными плейотропными эффектами, регулируя многочисленные биологические пути, участвующие в антиоксидантных, противовоспалительных или противоопухолевых клеточных реакциях [3]. Совсем недавно появились данные проспективных клинических исследований, которые показали эффективность статинов в снижении смертности и улучшении течения новой коронавирусной инфекции.

В данном обзоре представлены данные положительного действия статинов при COVID-19 и раскрыты их некоторые патофизиологические протективные механизмы.

COVID-19 и поражение сердечно-сосудистой системы

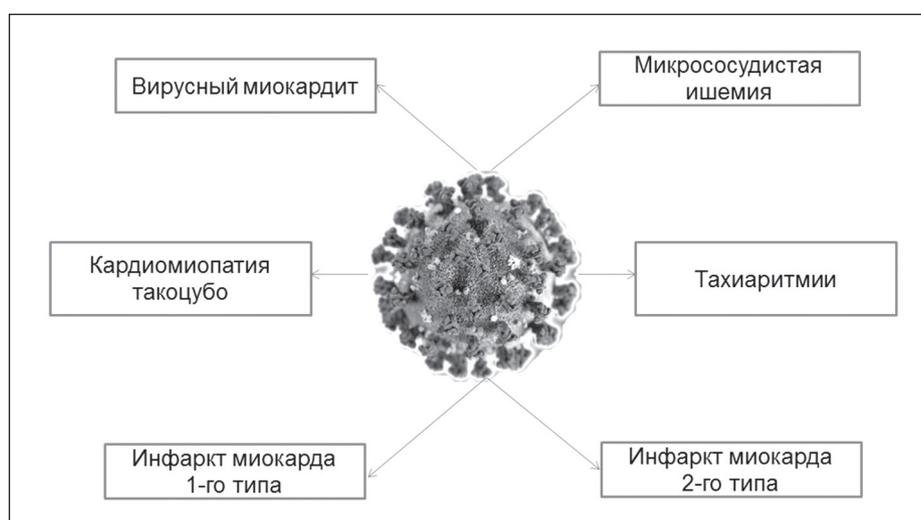
Известно, что у пациентов с ССЗ имеется высокий риск тяжелого течения вирусной инфекции и летальности [5]. С другой стороны, получено достаточно доказательств того, что вирусные инфекции, в частности COVID-19, могут вызывать поражения сердечно-сосудистой системы (рис. 1) [6, 7–9]. В нескольких независимых исследованиях были обнаружены признаки повреждения миокарда у 7,2–29% пациентов [8, 9]. В частности, T. Guo и соавторы (2020) идентифицировали повреждение миокарда у 27,8% пациентов с COVID-19 [6]. По мнению S. Shi и соавторов (2020), острый воспалительный ответ, характерный для COVID-19, усиливает воспалительную активность внутри атеросклеротических бляшек, вызывает эндотели-

альную дисфункцию, что приводит к атеротромботическим осложнениям, усугубляет имеющуюся ишемию миокарда и вызывает повреждение миокарда [8]. В верхней части рисунка 2 представлены некоторые патогенетические механизмы, которые влияют на поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19: гипотензия, системная воспалительная реакция, развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксия, ишемия, эндотелиальная дисфункция, дисфункция ренин-ангиотензиновой системы, цитокиновый шторм, симпатикотония, которые уже достаточно хорошо описаны [10]. Соответственно, осложнениями вирусной инфекции со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть инфаркт миокарда 1-го и 2-го типов, вирусный миокардит, индукция тахикардий и развитие стрессовой кардиомиопатии [6, 7–9, 11].

Эффекты статинов за пределами снижения липидов

Статины являются липидснижающими препаратами первой линии с относительно небольшим количеством побочных эффектов, имеют низкую стоимость и широко доступны во всем мире. Мощные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы позволяют предположить, что они могут быть полезны для противодействия коронавирусным инфекциям, в том числе при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [12]. В дополнение к его эффектам снижения уровня холестерина и ограничения роста атеросклеротических бляшек плейотропные эффекты статинов включают снижение хронического неиммунного воспаления, в том числе в сосудистой стенке [13, 14]. Эти эффекты могут быть полезны для предотвращения «цитокинового шторма», вызванного COVID-19 [5].

Рисунок 1. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19



Противовоспалительные нелипидные эффекты статинов были подтверждены в крупных рандомизированных клинических исследованиях, таких как AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) или JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в которых статины снижали уровень С-реактивного белка независимо от липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [15]. Кроме того, исследование JUPITER показало, что лечение розувастатином может снизить частоту возникновения пневмонии у здоровых взрослых людей с низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) и высоким С-реактивным белком $\geq 2,0$ мг/дл [16]. Таким образом, имеется научное обоснование для исследования предположительной эффективности статинов при COVID-19.

COVID-19, респираторные заболевания и статины

С момента открытия статинов они были предложены в качестве терапевтических агентов при различных заболеваниях, включая вирусные инфекции, такие как вирус сезонного гриппа или MERS-CoV [17, 18]. Исследование у 1055 взрослых пациентов с вирусной пневмонией выявило более низкие показатели смертности и частоты интубации при применении статинов в течение всего пребывания в стационаре (отношение шансов (ОШ) 0,26; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,08–0,81) [19]. Метаанализ V. Chorgha и соавторов (2012) показал, что применение статинов было связано с более низкой смертностью после пневмонии (ОШ 0,62, 95% ДИ: 0,54–0,71) [20]. D. Makris и соавторы (2011) исследовали влияние терапии правастатином на частоту и смертность у пациентов с искусственной вентиляцией легких [21]. В группе правастатина значительно увеличилась вероятность выживания по сравнению с контрольной группой в течение 30-дневного периода лечения ($p = 0,04$), а частота вентилятор-ассоциированной пневмонии снизилась (25,3% против 38,2%). Другие исследования, посвященные терапии статинами для предотвращения сепсиса против внебольничных инфекций [22], подтвердили положительную роль этих препаратов при тяжелых инфекциях.

COVID-19, липидные рафты и статины

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, покрытый липидной оболочкой. Вирус имеет четыре структурных белка: нуклеокапсидный белок, мембранный белок, белок оболочки и белок шипа (S-гликопротеин), который обеспечивает прикрепление к рецептору ангиотен-

зинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и CD 147 [23]. Необходимо рассмотреть взаимодействие вируса с мембраной клеток для понимания возможной роли статинов в противодействии вирусу.

Липидные рафты (участки) — это субдомены плазматической мембраны клеток, обогащенные холестерином и гликофинголипидами. Сообщалось о важной роли мембранных липидов в прикреплении вирусов, включая некоторые коронавирусы, к клеткам-хозяевам [24, 25], а также о том факте, что повышение концентрации холестерина в липидных рафтах увеличивает вирусную инфекционность [26]. Липидные рафты играют роль во взаимодействии S-белка («шипа») и рецептора АПФ2, а также для процессов вирусного эндоцитоза [27]. Роль холестерина в проникновении вируса была изучена для нескольких коронавирусов, включая SARS-CoV [27]. Холестерин, присутствующий в клеточной мембране и вирусной оболочке, способствует репликации коронавируса, выступая в качестве ключевого компонента в проникновении вируса [6, 23]. В то же время замечено, что уровень холестерина у пациентов с COVID-19 был чрезвычайно изменчив. В частности, в острую фазу COVID-19 резко снизились уровни общего холестерина и ЛПНП по сравнению с базовым уровнем [28]. С другой стороны, при SARS-CoV резкое снижение уровня холестерина привело к значительному уменьшению концентрации вирусной микроРНК [29] и нарушению слияния вируса с мембраной клетки [27].

Статины ингибируют биосинтез холестерина путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и модулируют состав липидов клеточной мембраны. Аторвастатин обращал вспять многие из связанных с липидными рафтами изменений, вызванных системной красной волчанкой [30]. В связи с этим есть основания предполагать, что использование статинов для предотвращения изменений липидной мембраны в клетках-хозяевах, вызванных инфекцией COVID-19, может снизить степень вирусной репликации.

COVID-19, рецепторы вируса АПФ2 и CD 147 и статины

Хотя АПФ2 особенно распространен в сердце и почках [31], где играет важную роль в контроле артериального давления [32], он также присутствует в других тканях, включая легкие [31]. По этой причине дисрегуляция уровней АПФ2 может привести к нежелательным и даже фатальным результатам. Например, нарушение экспрессии АПФ2 увеличивало проницаемость сосудов и отек легких, способствуя дальнейшему прогрессированию повреждения легких [33]. Поэтому предлагаются лечебные страте-

гии, основанные на взаимодействии вируса с АПФ2 и другими рецепторами [34]. В частности, известно, что статины повышают уровень АПФ2 в тканях — в модели экспериментального атеросклероза аторвастатин повышал уровни белка АПФ2 в сердце и почечной ткани [35]. Клеточный рецептор CD 147 может также связываться с S-гликопротеином — «шипом» коронавируса SARS-CoV-2 [36]. Соответственно, еще одним плеiotропным эффектом статинов является модуляция экспрессии, структуры и функции CD 147. Аторвастатин снижал уровни CD 147 и увеличивал стабильность атеросклеротических бляшек в модели экспериментального атеросклероза [37]. Таким образом, имеются данные о том, что статины, модулируя рецепторы CD 147 и АПФ2 в клетках человека, могут нарушать способность вируса к инфицированию.

COVID-19, воспаление и статины

Одним из наиболее характерных плеiotропных эффектов статинов является их противовоспалительное действие [3]. Считается, что ограничение сосудистого воспаления в дополнение к их гиполипидемическому действию способствует благоприятному воздействию статинов на сердечно-сосудистые исходы [38]. Аторвастатин ингибирует активацию NF-κB-опосредованной индукции цитокинов, индуцированную ангиотензином II или фактором некроза опухоли-α [39]. Несколько исследований показали способность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы регулировать инфламмасомное NLRP3 воспаление [40]. Также у пациентов с ССЗ лечение статинами подавляло экспрессию цитокинов NLRP3 и интерлейкина 18 (ИЛ-18) и ИЛ-1β [41]. Следовательно, противовоспалительное действие статинов, в частности, в отношении NF-κB и инфламмасомного NLRP3 путей, будет являться важным компонентом плеiotропного эффекта данных препаратов при COVID-19.

COVID-19, коагуляция и статины

Система коагуляции может ограничивать распространение патогенных микроорганизмов во время тяжелых инфекций, примером чего может служить большое количество вирусов, таких как ВИЧ, вирус Денге или Эбола [42]. Тем не менее при острой вирусной инфекции часто встречается нарушение коагуляции. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-1, наблюдались повреждение эндотелия сосудов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, глубокий венозный тромбоз и легочная эмболия, приводящие к инфаркту легких [43]. В частности, у больных определялось повышение активированного частичного тромбопластинового и протромби-

нового времени и D-димера [44]. Основываясь на этих данных, было начато профилактическое и терапевтическое применение антитромботических препаратов, и в настоящее время низкомолекулярные гепарины входят во все протоколы лечения тяжелых больных с COVID-19. Среди широкого спектра плеiotропных эффектов статинов необходимо отметить модуляцию активации системы свертывания и каскада коагуляции. Флувастатин и розувастатин блокируют активность тканевого фактора и, следовательно, влияют на процесс коагуляции [45]. Таким образом, одним из потенциальных механизмов эффективности статинов могут быть предполагаемые антитромботические эффекты.

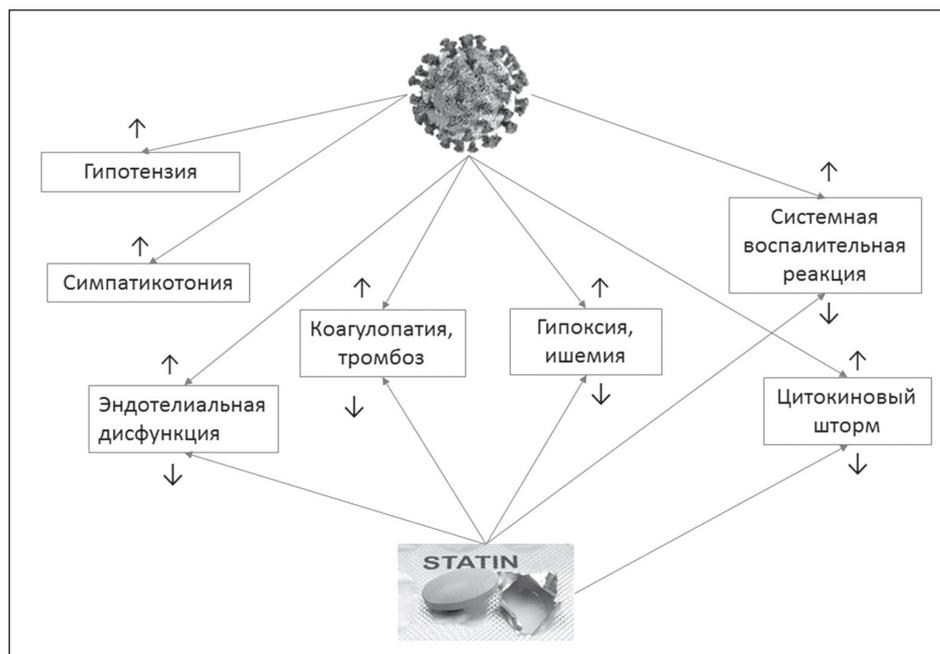
Влияние статинов на смертность при COVID-19

В недавнем когортном исследовании с 96032 госпитализированными пациентами с COVID-19 было показано благоприятное воздействие статинов на смертность. В группе с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы было больше выживших пациентов, чем без них (10,0% против 6,9%, $p < 0,0001$). Использование статинов было независимым предиктором низкой внутрибольничной смертности (относительный риск, 95% ДИ: 0,793, 0,736–0,855) [46]. Самым последним свидетельством эффективности данных препаратов стало крупное ретроспективное когортное исследование у 13981 пациентов с COVID-19 для определения связи применения статинов с клиническими исходами в стационаре (1219 принимали статины и 12762 не принимали препараты данного класса) [47]. Поскольку исследование было неконтролируемым, то и группы отличались по возрасту и наличию сопутствующих заболеваний. Из статинов чаще всего использовали аторвастатин (83,2% от всех статинов) и розувастатин (15,6%). В результате летальность к 28-му дню наблюдения от момента госпитализации оказалась меньше в группе статинов (5,5% против 6,8% соответственно, $p = 0,046$).

Обсуждение

Статины могут использоваться в клинической практике в качестве патогенетического или дополнительного метода лечения как при дислипидемии и ишемической болезни сердца, так и при сахарном диабете, нарушениях мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, различных видах рака, ревматоидном артрите, астме, хронической обструктивной болезни легких и даже некоторых инфекционных заболеваниях (малярия, лихорадка Эбола, заболевания, связанные с вирусом гриппа, или MERS) [48] в рамках основных показаний к этому классу препаратов.

Рисунок 2. Статины и патофизиологические процессы COVID-19



Поэтому на основании большого количества плеiotропных эффектов и широкого использования во всем мире ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы появилось предположение о возможном положительном эффекте терапии данными препаратами у пациентов с COVID-19. В данном обзоре нами рассмотрены некоторые плеiotропные эффекты статинов, такие как модуляция рецепторов АПФ2 и CD 147, липидных клеточных рафтов, ограничение воспалительного ответа и гиперкоагуляции (рис. 2). В дополнение к обсужденным вопросам можно отметить и снижение симпатического тонуса на фоне применения препаратов данного класса [49], и тот факт, что некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут служить потенциальными ингибиторами основной протеазы SARS-CoV-2 [50]. В двух когортных исследованиях при приеме статинов у пациентов с COVID-19 было показано снижение летальности [46, 47]. Тем не менее на текущий момент применение статинов при COVID-19 все еще попадает под категорию “off-label”. В настоящее время проводится несколько рандомизированных клинических исследований с больными COVID-19 с использованием симвастатина в сочетании с ингибитором JAK-1/2 руксолитинибом (NCT04348695) и аторвастатином (NCT04380402) для подтверждения данной теории. Тем не менее нужно помнить о возможном появлении мышечных симптомов при COVID-19, что может мимикрировать побочный эффект данной группы препаратов. Таким образом, на основании вышеописанных механизмов действия статинов начало терапии дан-

ными препаратами может быть эффективным у пациентов с высоким риском при тяжелом течении COVID-19, что безусловно требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Dolinski D, Dolinska B, Zmaczynska-Witek B, Banach M, Kulesza W. Unrealistic optimism in the time of coronavirus pandemic: may it help to kill, if so-whom: disease or the person? *J Clin Med*. 2020;9(5):1464. doi:10.3390/jcm9051464
2. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Sahebkar A, Banach M. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med*. 2020;9(6):1909. doi:10.3390/jcm9061909
3. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748
4. Rodrigues Diez R, Rodrigues-Diez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E, Rodriguez-Vita J et al. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF- β -independent process. *PLoS One*. 2010;5(11):e14145. doi:10.1371/journal.pone.0014145
5. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):1–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
6. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP. Lipid-lowering therapy and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):485–489. doi:10.5114/aoms.2020.94503
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020]. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

8. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020]. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, an Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
10. Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш., Павлов А. В., Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. [Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247. In Russian].
11. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality [published online ahead of print, 2020]. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105
12. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258–259. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042
13. Pirro M, Simental-Mendia LE, Bianconi V, Watts GF, Banach M, Sahebkar A. Effect of statin therapy on arterial wall inflammation based on 18F-FDG PET/CT: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *J Clin Med.* 2019;8(1):118. Published 2019. doi:10.3390/jcm8010118
14. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res.* 2018;135:230–238. doi:10.1016/j.phrs.2018.08.014
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195–2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
16. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ.* 2012;184(7):E367–E372. doi:10.1503/cmaj.111017
17. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):199–205. doi:10.1086/505116
18. Phadke M, Saunik S. COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight [published online ahead of print, 2020]. *Drug Dev Res.* 2020;81(5):541–543. doi:10.1002/ddr.21666
19. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
20. Chopra V, Rogers MA, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(11):1111–1123. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.011
21. Makris D, Manoulakas E, Komnos A, Papakrivou E, Tzouvaras N, Hovas A, Zintzaras E et al. Effect of pravastatin on the frequency of ventilator-associated pneumonia and on intensive care unit mortality: open-label, randomized study. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2440–2446. doi:10.1097/CCM.0b013e318225742c
22. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872370. doi:10.1155/2014/872370
23. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-CoV-2 infectivity? *Acta Biomed.* 2020;91(1):161–164. doi:10.23750/abm.v91i1.9402
24. Choi KS, Aizaki H, Lai MM. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. *J Virol.* 2005;79(15):9862–9871. doi:10.1128/JVI.79.15.9862-9871.2005
25. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):368–375. doi:10.1016/j.tim.2011.03.007
26. Jeon JH, Lee C. Cholesterol is important for the entry process of porcine deltacoronavirus. *Arch Virol.* 2018;163(11):3119–3124. doi:10.1007/s00705-018-3967-7
27. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;369(2):344–349. doi:10.1016/j.bbrc.2008.02.023
28. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. [Published online ahead of print 21 February 2020]. doi:10.2139/ssrn.3544826.
29. Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect.* 2007;9(1):96–102. doi:10.1016/j.micinf.2006.10.015
30. Jury EC, Isenberg DA, Mauri C, Ehrenstein MR. Atorvastatin restores Lck expression and lipid raft-associated signaling in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2006;177(10):7416–7422. doi:10.4049/jimmunol.177.10.7416
31. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. doi:10.1038/nm1267
32. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002;417(6891):822–828. doi:10.1038/nature00786
33. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–116. doi:10.1038/nature03712
34. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
35. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5): H1084–H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020
36. Wang K, Chen W, Zhou Y, Lian J, Zhang Z, Du P et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv.* 2020.03.14.988345. [Published online ahead of print 14 March 2020]. doi:10.1101/2020.03.14.988345
37. Liang X, Yang LX, Guo R, Shi Y, Hou X, Yang Z et al. Atorvastatin attenuates plaque vulnerability by downregulation of EMMPRIN expression via COX-2/PGE2 pathway. *Exp Ther Med.* 2017;13(3):835–844. doi:10.3892/etm.2017.4062
38. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *J Am Med Assoc.* 2001;286(1):64–70. doi:10.1001/jama.286.1.64

39. Ortego M, Gómez-Hernández A, Vidal C, Sánchez-Galán E, Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce I kappa B kinase activity induced by oxidative stress in monocytes and vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;45(5):468–475. doi:10.1097/01.fjc.0000159042.50488.e5

40. Parsamanesh N, Moossavi M, Bahrami A, Fereidouni M, Barreto G, Sahebkar A. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: a focus on statin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2019;73:146–155. doi:10.1016/j.intimp.2019.05.006

41. Altaf A, Qu P, Zhao Y, Wang H, Lou D, Niu N. NLRP3 inflammasome in peripheral blood monocytes of acute coronary syndrome patients and its relationship with statins. *Coron Artery Dis.* 2015;26(5):409–421. doi:10.1097/MCA.0000000000000255

42. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014;123(17):2605–2613. doi:10.1182/blood-2013-09-526277

43. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005;18(1):1–10. doi:10.1038/modpathol.3800247

44. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–2040. doi:10.1182/blood.2020006000

45. Panes O, González C, Hidalgo P, Valderas JP, Acevedo M, Contreras S et al. Platelet tissue factor activity and membrane cholesterol are increased in hypercholesterolemia and normalized by rosuvastatin, but not by atorvastatin. *Atherosclerosis.* 2017;257:164–171. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.019

46. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020] [retracted in: *Lancet.* 2020]. *Lancet.* 2020; S 0140–6736(20)31180–6. doi:10.1016/S 0140-6736(20)31180-6

47. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19 [published online ahead of print, 2020]. *Cell Metab.* 2020; S 1550–4131(20)30316–8. doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015

48. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? [published online ahead of print, 2020]. *Br J Pharmacol.* 2020;10.1111/bph.15166. doi:10.1111/bph.15166

49. Загидуллин Н. Ш., Michels G., Загидуллин Ш. З. Статины и их антиаритмическая активность. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(8):116–121. [Zagidullin NS, Michels G, Zagidullin SZ. Statins and their antiarrhythmic activity. *Cardiovasc Ther Prev.* 2007;6(8):116–121. In Russian].

50. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. doi:10.5114/aoms.2020.94655

Информация об авторах

Гареева Диана Фирдавиевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–1874–8661, e-mail: danika09@mail.ru;

Мусин Тимур Ильгамович — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–9927–6626, e-mail: tyrannyah@gmail.com;

Павлов Валентин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО

«БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0003–0132–3269, e-mail: pavlov@bashgmu.ru;

Давтян Паруйр Артакович — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–5972–6418, e-mail: davtyanparuir@gmail.com;

Ишметов Владимир Шамилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–5527–4477, e-mail: ishv75@mail.ru;

Плотникова Марина Раилевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0001–9627–5508, e-mail: plotnikovam.r@yandex.ru;

Павлов Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии клиники ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0002–9455–1801; e-mail: docpavlov1976@gmail.com;

Кай Бенжи — профессор кафедры фармакологии при Китайской государственной ведущей лаборатории по биомедицине/фармацевтике, при Китайской государственной ведущей лаборатории по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, Фармацевтический колледж, Харбинский медицинский университет (Китай), ORCID ID: 0000–0002–6342–4930, e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn;

Стрикер Присцила Элиас Феррейра — аспирант кафедры регенеративной медицины, клеточной терапии и биотехнологий Исследовательского института Пеле Пекено Принсипи и факультета Пекено Принсипи (Куритиба, Бразилия), ORCID ID: 0000–0002–2582–137X, e-mail: priscilaeferreira@gmail.com;

Де Карвальо Катрин Атаиде Тейсейра — профессор кафедры Исследовательского института и регенеративной медицины, клеточной терапии и биотехнологий Исследовательского института Пеле Пекено Принсипи и факультета Пекено Принсипи (Куритиба, Бразилия), ORCID ID: 0000–0003–4860–2855, e-mail: katherinecarv@gmail.com;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института «Кардиология», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000–0003–2386–6707, e-mail: znaufal@mail.ru.

Author information

Diana F. Gareeva, MD, PhD, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Cardiologist, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–1874–8661, e-mail: danika09@mail.ru;

Timur I. Musin, MD, Cardiologist, PhD Student, Department of Internal Diseases Propedeutics, Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000–0002–9927–6626, e-mail: tyrannyah@gmail.com;

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Urology Department, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0003–0132–3269, e-mail: pavlov@bashgmu.ru;

Paruir A. Davtyan, MD, Resident, Department of Internal Diseases Propedeutics, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–5972–6418, e-mail: davtyanparuir@gmail.com;

Vladimir Sh. Ishmetov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Cardiovascular and X-ray Surgery, Clinic, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–5527–4477, e-mail: ishv75@mail.ru;

Marina R. Plotnikova, MD, PhD, Head, Cardiology Department, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0001–9627–5508, e-mail: plotnikovam.r@yandex.ru;

Aleksey V. Pavlov, MD, PhD, Head, Department of Cardiac Surgery, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000–0002–9455–1801; e-mail: docpavlov1976@gmail.com;

Benzhi Cai, Professor, Department of Pharmacology (the State-Province Key Laboratories of Biomedicine-Pharmaceutics, China Key Laboratory of Cardiovascular Research, Ministry of Education), College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin, China, ORCID ID: 0000-0002-6342-4930, e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn;

P. Stricker, MSc, PhD Student, Cell Therapy and Biotechnology in Regenerative Medicine Department, Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Paraná, Brazil, ORCID ID: 0000-0002-2582-137X, e-mail: priscilaeferreira@gmail.com;

K. Carvalho, MD, MsC, PhD, Professor, Cell Therapy and Biotechnology in Regenerative Medicine Department, Pelé Pequeno Príncipe Research Institute and Pequeno Príncipe Faculty, Curitiba, Paraná, Brazil, ORCID ID: 0000-0003-4860-2855, e-mail: katherinecarv@gmail.com;

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, e-mail: znaufal@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.113:616.12-008.331

Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *MMP* в формировании артериальной гипертензии у женщин

М. И. Москаленко¹, И. В. Пономаренко¹,
И. Н. Верзилина¹, О. А. Ефремова¹, А. В. Полоников²

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

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

Контактная информация:

Москаленко Мария Ивановна,
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, Белгород, Россия,
308015.
Тел.: 8(4722 30–13–83.
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
22.10.19 и принята к печати 01.08.20.

Резюме

Цель исследования — изучить роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с ожирением и курением при формировании артериальной гипертензии (АГ) у женщин. **Материалы и методы.** В исследование включены данные генотипирования семи полиморфных локусов *MMP* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865, rs17577 у 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы. Ген-генные и генно-средовые взаимодействия, вовлеченные в формирование гипертензии, выявлялись с использованием метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в модификации Model-Based-MDR (MB-MDR, vers. 2.6). Результаты визуализировались в программе MDR vers. 3.0.2 (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). **Результаты.** Установлено 8 ассоциированных с формированием АГ у женщин моделей ген-генных взаимодействий ($p_{\text{perm}} \leq 0,05$), основу которых составляют однонуклеотидные полиморфизмы rs652438 *MMP12*, rs1320632 *MMP8*, rs3025058 *MMP3* и rs11568818 *MMP7*. Выявлено 8 моделей генно-средовых взаимодействий локусов *MMP* с ожирением и курением ($p_{\text{perm}} < 0,002$), в большинство которых входит полиморфный локус rs243865 *MMP2*. В рамках выявленных моделей установлены комбинации генотипов высокого ($\beta = 0,76–2,06$) и низкого ($\beta = -0,37 — -1,23$) риска развития АГ. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты *MMP* и средовые факторы имеют синергетический эффект при формировании восприимчивости к АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Верзилина И. Н., Ефремова О. А., Полоников А. В. Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *MMP* в формировании артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):518–525. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525

The role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic locuses of *MMPs* in the formation of hypertension in women

M. I. Moskalenko¹, I. V. Ponomarenko¹,
I. N. Verzilina¹, O. A. Efremova¹, A. V. Polonikov²

¹ Belgorod State University, Belgorod, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Maria I. Moskalenko,
Belgorod State University,
85 Pobedy street, Belgorod,
308015 Russia.
Phone: 8(4722)30-13-83.
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Received 22 October 2019;
accepted 1 August 2020.

Abstract

Objective. To study the role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphisms of matrix metalloproteinases with obesity and smoking in the formation of hypertension (HTN) in women. **Design and methods.** The study included genotyping data for seven polymorphic loci of *MMPs* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865 and rs17577 in 375 patients with HTN and 209 women in the controls. Genetic and environmental interactions involved in the HTN formation were detected using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method in Model-Based-MDR modification (MB-MDR vers. 2.6). The results were visualized in the MDR vers. 3.0.2 (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). **Results.** Eight models of gene-gene interactions associated with the HTN formation in women ($p_{\text{perm}} \leq 0,05$) have been identified which are based on SNPs rs652438 *MMP12*, rs1320632 *MMP8*, rs3025058 *MMP3* and rs11568818 *MMP7*. Eight models of interactions of locuses of *MMPs* with obesity and smoking ($p_{\text{perm}} < 0,002$) were identified. Most of models include the polymorphic locus rs243865 *MMP2*. For the identified models, combinations of high ($\beta = 0,76-2,06$) and low ($\beta = -0,37 - -1,23$) risk of developing HTN were established. **Conclusions.** Our findings suggest that the polymorphic variants of *MMPs* and environmental factors have a synergistic effect in the formation of susceptibility to HTN.

Key words: hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism

For citation: Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Verzilina IN, Efremova OA, Polonikov AV. The role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic locuses of *MMPs* in the formation of hypertension in women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(5):518–525. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в числе которых артериальная гипертензия (АГ), являются важнейшей медико-социальной проблемой. Распространенность АГ в Российской Федерации превышает 43 %, при этом в старшей возрастной группе две трети больных составляют женщины [1].

Вклад генетических факторов в развитие АГ в разных популяциях составляет 20–55 % [2]. В ассоциативных исследованиях установлено значительное количество генов-кандидатов, вовлеченных в фор-

мирование АГ [3–5]. Так, ранее было установлено, что в формирование АГ у женщин вовлечены полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ (*MMP*) [6–8]. Металлопротеиназы участвуют в артериальном ремоделировании и играют четкую пространственную и временную роль, которая обеспечивает нормальную физиологию сердца и сосудов [9]. Значительный вклад в развитие АГ вносят средовые факторы, такие как ожирение [10] и курение [11]. Однако работы, посвященные изучению ген-генных и генно-средовых взаимодействий при

развитии АГ, немногочисленны и противоречивы [12, 13], что диктует необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования — изучить вклад ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных маркеров *MMP* с ожирением и курением при формировании АГ у женщин.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены данные генотипирования семи полиморфных локусов *MMP* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865, rs17577 у 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы, которые были получены нами ранее [7, 8]. Диагноз «артериальная гипертензия» подтверждался при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с рекомендациями Всемирного научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2010). Критерии включения в исследуемые группы, а также клинические характеристики пациенток с АГ и женщин группы контроля опубликованы нами

ранее [7, 8]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ» (Протокол № 8 от 10 апреля 2013 года). От всех женщин получено информированное согласие на проведение настоящего исследования.

Анализ ген-генных и генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с развитием АГ у женщин, проводили с использованием метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в модификации Model-Based-MDR (MB-MDR, vers. 2.6). Осуществляли тестирование двух-, трех- и четырехфакторных комбинаций с учетом ковариат. В работу включались модели, демонстрирующие наибольшие статистики Вальда и уровень значимости. Результаты валидировались при помощи пермутационного теста (выполнялось 1000 пермутаций), статистически значимыми считались модели с $p_{perm} < 0,05$. Визуализацию генно-средовых взаимодействий в виде дендрограмм и графов, а также оценку их характера и силы проводили методом

Таблица 1

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ МОДЕЛИ ГЕН-ГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН (n = 584)

№	Модель ген-генных взаимодействий	NH	betaH	WH	NL	betaL	WL	p (p_{perm})
Двухлокусные модели								
1	rs652438 <i>MMP12</i> × rs17577 <i>MMP9</i>	1	1,09	6,93	0	NA	NA	0,008 (0,035)
2	rs652438 <i>MMP12</i> × rs1320632 <i>MMP8</i>	1	0,98	6,84	1	-0,58	5,11	0,009 (0,028)
3	rs652438 <i>MMP12</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	1,01	8,51	1	-0,37	3,05	0,003 (0,014)
4	rs652438 <i>MMP12</i> × rs243865 <i>MMP2</i>	1	1,22	6,87	1	-0,37	4,00	0,009 (0,030)
5	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs1320632 <i>MMP8</i>	1	0,39	3,41	2	-0,58	8,02	0,005 (0,036)
Трехлокусные модели								
6	rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	0,79	8,48	4	-1,29	20,57	0,00001 (0,001)
Четырехлокусные модели								
7	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	1,62	6,59	5	-1,47	22,98	0,00002 (0,002)
8	rs652438 <i>MMP12</i> × rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	0	NA	NA	4	-1,34	21,12	0,00004 (0,002)

Примечание: данные получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; NH — количество значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития артериальной гипертензии; beta H — коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; WH — статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов; NL — число значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с низким риском развития заболевания; beta L — коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов; WL — статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов; p_{perm} — уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

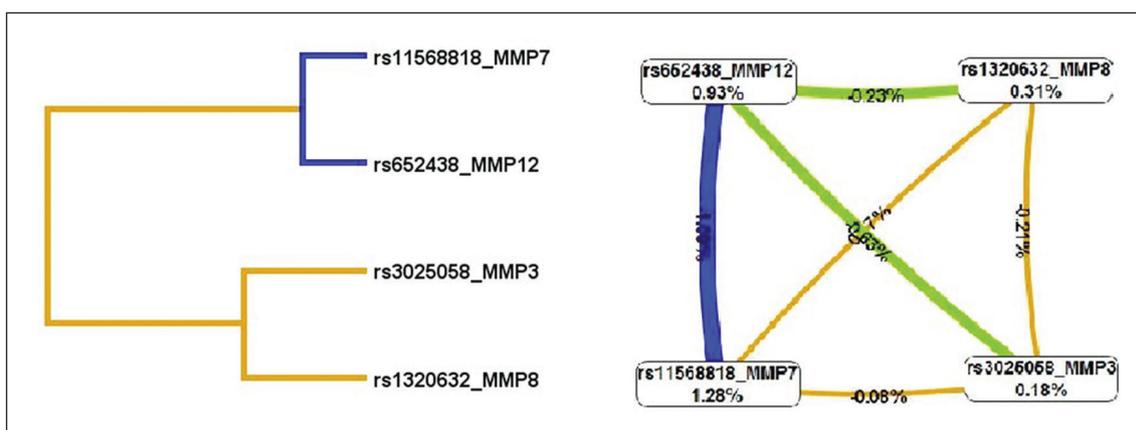
MDR (программа MDR, vers. 3.0.2) (<http://sourceforge.net/projects/mdr>) [14].

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов в обследованных группах для всех изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) (представлено нами ранее) [7, 8]. С использованием метода MB-MDR установлено 8 наиболее значимых моделей ген-генных взаимодействий, ассоциированных с формированием АГ у женщин, в том числе 5 моделей двухлокусных взаимодействий, 1 — трехлокусных и 2 — четырехлокусных ($p_{perm} < 0,05$) (табл. 1). Следует отметить, что в наибольшее количество моделей ген-генных взаимодействий входят rs652438 MMP12 (в составе 5 моделей), rs1320632 MMP8 (в 5 моделях), rs3025058 MMP3 (в 4 моделях) и rs11568818 MMP7 (в 3 моде-

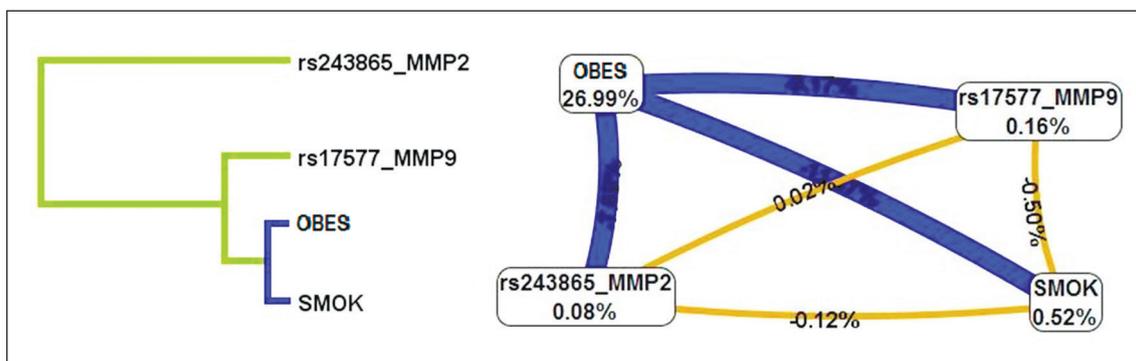
лях). При этом rs3025058 MMP3 и rs1320632 MMP8 участвуют в формировании моделей всех рассмотренных уровней (двух-, трех- и четырехлокусных). Трехлокусная модель, включающая rs3025058 MMP3, rs1320632 MMP8 и rs11568818 MMP7, демонстрирует наиболее высокий уровень значимости ($p = 0,00001$, $p_{perm} = 0,001$) и высокие статистики Вальда ($WH = 8,48$, $WL = 20,57$). На рисунке 1 представлены дендрограмма и граф, визуализирующие характер ген-генных взаимодействий в рамках данной модели. Характер взаимодействия между rs652438 MMP12 и rs11568818 MMP7 — выражено антагонистический (–1,09% энтропии), между rs652438 MMP12 и локусами rs3025058 MMP3 и rs1320632 MMP8 — умеренно антагонистический (–0,63% и –0,23% энтропии соответственно), а между rs3025058 MMP3, rs1320632 MMP8 и rs11568818 MMP7 — аддитивный (–0,07 — –0,21% энтропии).

Рисунок 1. Дендрограмма и граф ген-генных взаимодействий MMP при развитии артериальной гипертензии у женщин



Примечание: цвет линий отражает характер взаимодействия между MMP при формировании фенотипа: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

Рисунок 2. Дендрограмма и граф генно-средовых взаимодействий MMP с курением (SMOK) и ожирением (OBES) при развитии артериальной гипертензии у женщин



Примечание: цвет линий отражает характер взаимодействия при формировании фенотипа: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

Установлено 8 моделей генно-средовых взаимодействий локусов *MMP* с ожирением и курением, ассоциированных с развитием АГ у женщин, в числе которых 2 двухфакторные модели, 3 трехфакторные и 3 четырехфакторные ($p_{perm} < 0,002$) (табл. 2). При этом полиморфный локус rs243865 *MMP2* входит в состав большинства выявленных моделей (5 из 8). Модель, включающая rs17577 *MMP9*, rs243865 *MMP2*, ожирение и курение, демонстрирует наиболее высокие статистики Вальда (WH = 64,97, WL = 20,57, при $p = 2,21 \times 10^{-21}$, $p_{perm} < 0,002$). На рисунке 2 показан характер ген-генных взаимодействий в рамках данной модели. Следует отметить ярко выраженный антагонистический характер взаимодействия ожирения как с курением, так и с rs17577 *MMP9* и rs243865 *MMP2* (-7,69 — -11,07% энтропии). В рамках моделей ген-генных и генно-средовых взаимодействий выявлено 8 наиболее значимых комбинаций генотипов *MMP* и средовых факторов риска, ассоциированных с развитием АГ у женщин (табл. 3). Среди выявленных комбинаций две ассоциированы с повышенным риском развития АГ ($\beta = 0,76-2,06$), а четыре оказывают протектив-

ный эффект при формировании заболевания ($\beta = -0,37 — -1,23$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что в ген-генных и генно-средовых взаимодействиях *MMP* с ожирением и курением участвуют все изученные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов матриксных металлопротеиназ (rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8*, rs652438 *MMP12*, rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*).

Следует отметить, что в состав наибольшего числа моделей ген-генных и генно-средовых взаимодействий входят rs652438 *MMP12*, rs3025058 *MMP3* и rs243865 *MMP2*. Ранее нами выявлены монолокусные эффекты rs652438 гена *MMP12* — аллель G ассоциирован с высоким риском развития АГ у женщин (отношение шансов (ОШ) = 1,86), а генотип AA оказывает протективный эффект при развитии заболевания (ОШ = 0,50) [8]. Также аллель G вовлечен в формирование ишемического инсульта на фоне АГ у европейцев (ОШ = 2,54) и африканцев

Таблица 2

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ МОДЕЛИ ГЕННО-СРЕДОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ *MMP* С ОЖИРЕНИЕМ И КУРЕНИЕМ У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (n = 584)

№	Модель генно-средовых взаимодействий	NH	beta H	WH	NL	beta L	WL	P, P _{perm}
Двухфакторные модели								
1	rs652438 <i>MMP12</i> × ожирение	2	2,36	80,78	1	-2,02	82,75	< 0,001
2	rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение	2	2,42	78,93	2	-2,12	84,27	< 0,001
Трехфакторные модели								
3	rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	3	2,23	66,79	2	-2,05	89,84	< 0,002
4	rs3025058 <i>MMP3</i> × ожирение × курение	3	2,13	63,42	3	-2,18	88,77	< 0,002
5	rs11568818 <i>MMP7</i> × ожирение × курение	4	2,20	70,38	3	-2,19	87,87	< 0,002
Четырехфакторные модели								
6	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	6	2,18	60,91	7	-2,15	94,56	< 0,002
7	rs17577 <i>MMP9</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	5	2,25	64,97	5	-2,04	90,15	< 0,002
8	rs3025058 <i>MMP3</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	5	2,17	57,34	6	-2,05	89,84	< 0,002

Примечание: получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; NH — количество значимых сочетаний генотипов и средовых факторов, ассоциированных с повышенным риском развития артериальной гипертензии; beta H — коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; WH — статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; NL — число значимых сочетаний генотипов и средовых факторов, ассоциированных с низким риском развития заболевания; beta L — коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов и средовых факторов; WL — статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов и средовых факторов; p_{perm} — уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

**НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ГЕНОТИПЫ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН**

№	Комбинации генотипов и средовых факторов риска	Больные, n	Контроль, n	beta	p	Риск, высокий/ низкий
1	rs652438 <i>MMP12</i> AA × rs1320632 <i>MMP8</i> AG	46	38	-0,58	0,024	Н
2	rs652438 <i>MMP12</i> AA × rs243865 <i>MMP2</i> CC	191	126	-0,37	0,045	Н
3	rs1320632 <i>MMP8</i> AA × rs11568818 <i>MMP7</i> AA × rs3025058 <i>MMP3</i> 6A/6A	39	12	0,76	0,034	В
4	rs652438 <i>MMP12</i> AA × ожирение	172	19	2,06	< 0,001	В
5	rs11568818 <i>MMP7</i> AA × нет ожирения × не курит	57	52	-0,52	0,026	Н
6	rs11225395 <i>MMP8</i> TT × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	16	32	-1,23	< 0,001	Н
7	rs17577 <i>MMP9</i> GG × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	56	72	-1,01	< 0,001	Н
8	rs3025058 <i>MMP3</i> 5A/5A × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	27	29	-0,73	0,013	Н

Примечание: получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; beta — коэффициенты логистической регрессии для сочетаний генотипов и средовых факторов; В — высокий риск развития артериальной гипертензии; Н — низкий риск развития артериальной гипертензии; p — уровень значимости.

(ОШ = 5,77) [15] и аневризмы аорты у итальянцев (ОШ = 2,8) [16]. По данным Gene Ontology, *MMP12* участвует в процессах регуляции транскрипции с помощью РНК-полимеразы II, регуляции интерферон-опосредованного сигнального пути I типа и фибронектин-опосредованной адгезии эндотелиальных клеток (<http://geneontology.org>). Литературные данные подтверждают вовлеченность rs3025058 *MMP3* в формирование сердечно-сосудистых заболеваний. А. Saratzis и соавторами (2015) показано, что данный полиморфный локус ассоциирован с высокими показателями артериального давления (АД) и развитием аневризмы аорты в греческой популяции (ОШ = 1,15) [17]. *MMP3* участвует в цитокин-опосредованном сигнальном пути, регуляции нейровоспалительного ответа, а также задействована в метаболизме перекиси водорода и гибели клеток в результате окислительного стресса (<http://genecards.org>). В исследовании А. М. Ritter и соавторов (2017) установлены ассоциации полиморфного локуса rs243865 *MMP2* с высокими показателями АД у бразильских пациентов с ожирением и резистентной гипертензией (ОШ = 2,09) [18], что согласуется с результатами настоящего исследования. *MMP2* участвует в созревании и развитии кровеносных сосудов, процессах воспаления и разрыва атеросклеротических бляшек, задействована в сигнальных путях (цитокин-опосредованном и рецептора эфрина), а также расщепляет

пептиды-вазоконстрикторы (эндотелин-1, β -CGRP) (<http://geneontology.org>). Таким образом, выявленные нами ассоциации согласуются с медико-биологическими эффектами металлопротеиназ и другими ассоциативными исследованиями.

Хорошо известно, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития АГ, так как обуславливает активацию ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы [19]. При этом, согласно литературным данным, при ожирении значительно повышается транскрипционная активность генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP12*, *MMP14* и других [20]. В работе В. Grzechocińska и соавторов (2019) установлены более высокие концентрации *MMP7*, -8, -9, -12 у женщин с ожирением по сравнению с пациентками с нормальным индексом массы тела ($p < 0,01$) [12]. Курение также является серьезным фактором риска развития АГ, при этом никотин усугубляет сердечно-сосудистые эффекты ожирения, вызванного диетой, включая окислительный стресс, сосудистое воспаление и эндотелиальную дисфункцию [21]. Также, согласно ранее проведенным исследованиям, табачный дым повышает уровни матриксных металлопротеиназ *MMP12*, *MMP1*, *MMP9*, *MMP2*, *MMP8*, *MMP3* в плазме крови [11, 22]. Комплексное действие ОНП металлопротеиназ и курения было изучено в работе L. Wang и соавторов у китайского населения [13]. Авторами

установлено, что взаимодействие rs17576 *MMP9* с курением является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии (ОШ = 2,07). Полученные данные указывают на синергетический эффект полиморфных локусов *MMP* и средовых факторов при формировании восприимчивости к АГ.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты подчеркивают сложность совместного влияния генетической изменчивости и средовых факторов на риск развития АГ. Установлено 8 моделей ген-генных взаимодействий ОНП металлопротеиназ между собой ($p < 0,01$) и 8 моделей взаимодействий локусов *MMP* с ожирением и курением ($p < 0,002$), ассоциированных с АГ у женщин. Определены характер и сила взаимодействия между генами металлопротеиназ и средовыми факторами при формировании АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
- Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk. *FP Essent*. 2014;421:11–15. PMID:24936714.
- Sirotina S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K et al. A novel polymorphism in the promoter of the CYP4A11 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease. *Dis Markers*. 2018;5812802. doi:10.1155/2018/5812802
- Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, Freidin MB, Churnosov MI, Solodilova MA et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;(2):57–69. doi:10.1097/FPC.0000000000000261.
- Богатырева К. Б., Азова М. М., Агаджанян А. В., Аит А. А., Шугушев З. Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стен-т рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1. [Bogatyreva KB, Azova MM, Aghajanyan AV, Ait AA, Shugushev ZKh. Association of the ITGB3 gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Res Results Biomedicine*. 2018;4(4):3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1. In Russian].
- Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, Wang TJ, Levy D, Pencina K et al. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community. *Circulation*. 2009;119(8):1101–1107. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769
- Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносов М. И. Полиморфный локус RS 11568818 гена *MMP7* ассоциирован с развитием артериальной гипертонии у женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):14–17. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-14-17. [Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus RS 11568818 of the *MMP7* gene is associated with the development of essential hypertension in women. *Russ J Cardiol*. 2018;(10):14–17. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-14-17. In Russian].
- Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносов М. И. Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертонии у женщин. *Артериальная гипертония*. 2019;25(1):60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65. [Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs652438 of the *MMP12* gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65. In Russian].
- Azevedo A, Prado AF, Antonio RC, Issa JP, Gerlach RF. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(4):301–314. doi:10.1111/bcpt.12282
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14–33. doi:10.1111/jch.12049
- Rababa'h AM, Bsoul RW, Alkhatatbeh MJ, Alzoubi KH, Khabour OF. Waterpipe tobacco smoke distresses cardiovascular biomarkers in mice: alterations in protein expression of metalloproteinases, endothelin and myeloperoxidase. *Inhal Toxicol*. 2019;31(3):99–106. doi:10.1080/08958378.2019.1606366
- Grzechocińska B, Dąbrowski FA, Sierdzinski J, Cyganek A, Wielgoś M. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):49–56. doi:10.5603/EP.a2018.0067
- Wang L, Ma YT, Xie X, Yang YN, Fu ZY, Li XM et al. Interaction between *MMP-9* gene polymorphisms and smoking in relation to myocardial infarction in a Uighur population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(1):72–78. doi:10.1177/1076029611412365
- Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):4–21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1. [Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Res Results Biomedicine*. 2019;5(1):4–21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1. In Russian].
- Zhang G, Li W, Guo Y, Li D, Liu Y, Xu S. *MMP* Gene Polymorphisms, *MMP-1-1607 1G/2G*, *-519 A/G*, and *MMP-12-82 A/G*, and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(1):140–152. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis
- Fiotti N, Calvagna C, Sgorlon G, Altamura N, Pitacco P, Zamolo F et al. Multiple sites of vascular dilation or aneurysmal disease and matrix metalloproteinase genetic variants in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(6):1727–1735. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.047
- Saratzis A, Bown MJ, Wild B, Nightingale P, Smith J, Johnson C et al. Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and

abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1120-8.e1. doi:10.1016/j.jvs.2013.11.099

18. Ritter AMV, de Faria AP, Barbaro NR, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V et al. The rs243866/243865 polymorphisms in MMP-2 gene and the relationship with BP control in obese resistant hypertensive subjects. *Gene.* 2018;646:129–135. doi:10.1016/j.gene.2017.12.023

19. Hypertension editors' picks: obesity-associated hypertension. *Hypertension.* 2015;65:e10-16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03969

20. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2003;278(14):11888–11896. doi:10.1074/jbc.M209196200

21. Liu C, Zhou MS, Li Y, Wang A, Chadipiralla K, Tian R et al. Oral nicotine aggravates endothelial dysfunction and vascular inflammation in diet-induced obese rats: role of macrophage TNF α . *PLoS One.* 2017;12(12): e0188439. doi:10.1371/journal.pone.0188439

22. Khabour OF, Alzoubi KH, Abu Thiab TM, Al-Husein BA, Eissenberg T, Shihadeh AL et al. Changes in the expression and protein level of matrix metalloproteinases after exposure to waterpipe tobacco smoke. *Inhal Toxicol.* 2015;27(13):689–693. doi:10.3109/08958378.2015.1085471

Информация об авторах

Москаленко Мария Ивановна — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000-0003-0769-4095;

Пономаренко Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000-0002-5652-0166;

Верзилина Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ»;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000-0002-6395-1626;

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6280-247X.

Author information

Mariya I. Moskalenko, PhD in Biology, Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University, ORCID: 0000-0003-0769-4095;

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University, ORCID: 0000-0002-5652-0166;

Irina N. Verzilina, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases #2, Belgorod State University, ORCID: 0000-0002-6395-1626;

Aleksey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biology and Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0001-6280-247X.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 615.825:616.12-008.46

Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке

М. А. Борцова, Е. А. Демченко, А. Е. Баутин,
П. А. Федотов, О. С. Ганенко, Т. А. Лелявина,
М. А. Симоненко, Л. О. Корнева, М. А. Федорова,
М. Ю. Ситникова

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

Контактная информация:

Борцова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: marja_@mail.ru

Статья поступила в редакцию
21.04.20 и принята к печати 23.06.20.

Резюме

Цель исследования — сравнительная оценка влияния физических тренировок (ФТ) на функциональные и гемодинамические показатели у пациентов со стабилизацией терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от потребности в длительной инотропной терапии. **Материалы и методы.** Проспективное рандомизированное исследование включило 120 мужчин 18–65 лет, госпитализированных в кардиологические отделения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2014 по 2019 годы вследствие декомпенсированной ХСН III–IV функционального класса (ФК), с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$ (Simpson); артериальным давлением (АД) $\geq 90/60$ мм рт. ст. (с инотропной поддержкой или без нее). Больных, получавших ≥ 2 недель допамин или добутамин, рандомизировали на 2 группы: 1-я — участие в программе физической реабилитации (ПФР), 2-я — без участия в ПФР. В 3-ю группу включили пациентов с ХСН III–IV ФК без инотропной терапии, участвующих в ПФР. Исходно все группы были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим, функциональным и гемодинамическим показателям. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. На 3-м и 6-м месяцах оценивали показатели гемодинамики (АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС)), частоту дыхательных движений (ЧДД) в покое и на пике физической нагрузки (ФН), структурно-функциональные показатели миокарда и показатели центральной гемодинамики в покое, число желудочковых аритмий, пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий, ишемических изменений. **Результаты.** У больных 1-й группы через 3 и 6 месяцев на пике ФН отсутствовал существенный прирост систолического АД (АДс) и среднего АД (АДср), в отличие от больных 3-й группы, которые демонстрировали прирост АДс ($p < 0,002$) и АДср ($p < 0,005$) через 3 и АДс ($p < 0,001$) и АДср ($p < 0,002$) через 6 месяцев. К 6-му месяцу при внутрigrупповом анализе значимой динамики ЧСС, ФВ ЛЖ, конечно-диастолического объема левого желудочка, ударного объема, давления в легочной артерии не было, межгрупповые различия отсутствовали. Исходно при холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ ЭКГ) в 1-й группе число неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии (НПЖТ) было больше, чем в 3-й ($p = 0,01$); через

3 и 6 месяцев во всех группах количество НПЖТ значимо не изменилось. Число срабатываний имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) за 6 месяцев во всех группах было одинаковым: по 2 человека (5%). **Выводы.** Выжившие «инотроп-зависимые» пациенты с ХСН на пике ФН значимо не увеличивают АДс и АДср, в отличие от «инотроп-независимых» больных. Индивидуально подобранные аэробные ФТ низкой и средней интенсивности у выживших «инотроп-зависимых» больных не влияли негативно на эхокардиографические параметры, показатели гемодинамики в покое и на пике ФН, не увеличивали смертность, число жизнеугрожающих аритмий и срабатываний ИКД.

Ключевые слова: терминальная хроническая сердечная недостаточность, допамин, добутамин, физические тренировки, гемодинамика, желудочковая тахикардия

Для цитирования: Борцова М. А., Демченко Е. А., Баутин А. Е., Федотов П. А., Ганенко О. С., Лелявина Т. А., Симоненко М. А., Корнева Л. О., Федорова М. А., Ситникова М. Ю. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):526–542. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542

Impact of physical training on functional and haemodynamic characteristics of “inotrope-dependent” patients with chronic heart failure at class III–IV

M. A. Bortsova, E. A. Demchenko, A. E. Bautin,
P. A. Fedotov, O. S. Ganenko, T. A. Lelyavina,
M. A. Simonenko, L. O. Korneva, M. A. Fedorova,
M. Yu. Sitnikova
Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria A. Bortsova,
Almazov National Medical
Research Center,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: marja_@mail.ru

*Received 21 April 2020;
accepted 23 June 2020.*

Abstract

Objective. To assess and compare the impact of physical training (PT) on functional and hemodynamic characteristics in patients with chronic heart failure (CHF) depending on continuous inotropic support. **Design and methods.** Prospective randomized study included 120 men aged 18–65, admitted to the Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) from 2014 to 2019 due to decompensated CHF of III–IV functional class (FC), with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 30\%$; blood pressure (BP) $\geq 90/60$ mmHg (with or without inotropic therapy). Patients receiving dopamine or dobutamine for ≥ 2 weeks were randomized into two groups: group 1 participated in program of physical training (PPT), and group 2 did not participate in PPT. Patients of group 3 had CHF of III–IV class without inotropic therapy and participated in PPT. Initially, all groups were comparable by clinical, functional and hemodynamic parameters. The follow-up lasted 6 months. During months 3 and 6, hemodynamic parameters — BP and heart rate (HR), respiration rate (RR) at rest and peak of exercise, echocardiographic and central hemodynamics at rest, parameters at rest, number of arrhythmias were evaluated. **Results.** Patients of group 1, after 3 and 6 months, showed no increase in systolic (BPs) and mean BP (Bpm) at peak of exercise, in contrast to patients of group 3 who demonstrated a significant increase in BPs ($p \leq 0,002$) and Bpm ($p \leq 0,005$) after 3 months, and BPs ($p \leq 0,001$) and Bpm ($p \leq 0,002$) after 6 months.

By 6-month follow-up, intergroup analysis did not show significant changes in HR, LVEF, end-diastolic volume, stroke volume and pulmonary pressure. Initially, ECG monitoring showed a higher number of unstable ventricular tachycardia (VT) in group 1 compared with group 3 ($p = 0,01$), after 3 and 6 months in all groups the number of VT was comparable. During 6 months, implantable cardioverter defibrillator (ICD) shocks were compared in all groups: 2 per group (5%). **Conclusions.** “Inotrope-dependent” survivors with CHF at peak of exercise did not significantly increase BPs and Bpm in contrast to “inotrope-independent” patients. Individually developed aerobic PPT of low and intermediate intensity in “inotrope-dependent” survivors did not influence negatively on echocardiographic parameters, parameters of hemodynamics at rest and during the peak of exercise, did not increase mortality and number of life-threatening cardiac arrhythmias and ICD shocks.

Key words: advanced chronic heart failure, dopamine, dobutamine, physical training, haemodynamics, ventricular arrhythmia

For citation: Bortsova MA, Demchenko EA, Bautin AE, Fedotov PA, Ganenko OS, Lelyavina TA, Simonenko MA, Korneva LO, Fedorova MA, Sitnikova MYu. Influence of physical training on functional and haemodynamic characteristics of “inotrope-dependent” patients with chronic heart failure at class III–IV. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):526–542. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542

Введение

В течение последнего десятилетия подходы к физической реабилитации (ФР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) высокого функционального класса (ФК) претерпели значительные изменения: расширились показания к физическим тренировкам, они стали применяться у больных с более тяжелым течением сердечной недостаточности (СН) и в более ранние сроки после стабилизации их состояния с высоким классом настоятельности рекомендаций (IA) [1], в том числе и для больных с III–IV ФК (IC) [2]. Также предлагаются различные подходы к расчету интенсивности физических тренировок (ФТ) [3].

Тем не менее безопасность и эффективность ФТ у больных терминальной сердечной недостаточностью, в частности, у пациентов, получающих пролонгированную терапию инотропными препаратами (далее — «инотроп-зависимые»), влияние ФТ на гемодинамические и клинико-инструментальные показатели и на течение ХСН практически не изучены, а общепринятые программы ФР (ПФР) для этой клинической группы больных на сегодняшний день отсутствуют [4].

Первая оценка результатов рандомизированного пилотного исследования эффективности и безопасности ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК выявила отсутствие негативно-го их влияния на количество значимых желудочковых нарушений ритма во время тренировки, а в ходе длительного наблюдения — снижение числа инфекций нижних дыхательных путей при нейтральном влиянии на прогрессирование СН и летальность [5].

Цель исследования — сравнительная оценка влияния ФТ на функциональные и гемодинами-

ческие показатели у больных терминальной ХСН в зависимости от наличия инотропной поддержки.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, протокол № 122 от 16.06.2014 и № 145 от 13.08.2018, которое включило 120 человек.

Критерии включения: мужчины 18–65 лет, госпитализированные в 2014–2019 годах в специализированные кардиологические отделения для больных СН ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в связи с терминальной ХСН III–IV ФК; фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 30\%$ (по Simpson) вследствие ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии; стабилизацией ХСН; артериальным давлением, измеренным сидя, $\geq 90/60$ мм рт. ст.; оптимизированной терапией основными препаратами; при наличии показаний — терапией инотропными препаратами (допамин или добутамин) в течение ≥ 2 недель.

Критерии не включения: нестабильная гемодинамика, требующая увеличения доз инотропных или диуретических препаратов и/или комбинированная инотропная терапия; устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии; частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 уд/мин в покое; нестабильная стенокардия в течение предшествующего 1 месяца; инфаркт миокарда в течение предшествующих 3 месяцев и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 месяцев; тяжелая сопутствующая патология, влияющая на 6-месячный прогноз жизни; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения; низкая комплаентность.

Методы

Уровень артериального давления (АД) в покое сидя и на пике физической нагрузки (ФН) измеряли методом Короткова; структурно-функциональные показатели миокарда оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии — в двухмерном (В-режим) и М-модальном режиме на аппарате General Electric Vivid 7 (США); показатели центральной гемодинамики (табл. 4) измеряли в покое прямым способом, а также методом препульмональной термодилуции с помощью катетера Swan-Ganz на мониторингном комплексе S/5 (Datex-Engstrom, Финляндия); нарушения ритма и ишемические изменения оценивали с помощью аппаратно-программного комплекса монитора «Кардиотехника-7» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) и прикроватных мониторов Beneview T5, Mindray (Германия); уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 411.

Дизайн и ход исследования

Включенные в исследование больные, получавшие инотропную терапию допамином или добутамином, после подписания информированного согласия были рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы: пациенты 1-й группы уча-

ствовали в программе физической реабилитации (ПФР), пациенты 2-й группы не участвовали в ПФР. В 3-ю группу были включены больные терминальной ХСН, не получающие инотропную терапию, но участвующие в ПФР. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

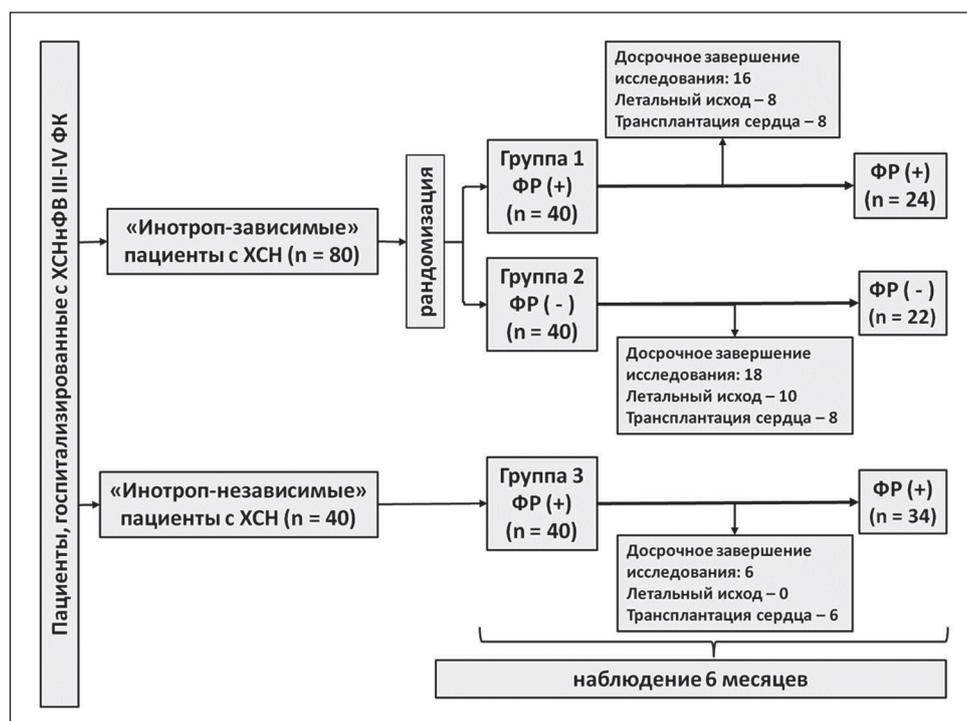
Исследуемые параметры

Исходно на 3-м и 6-м месяцах исследования были оценены АД сидя, ЧСС и частота дыхательных движений (ЧДД) в покое и на пике ФН; показатели центральной гемодинамики; структурно-функциональные показатели миокарда. В качестве маркеров безопасности ПФР были избраны случаи смерти по сердечно-сосудистым причинам, наличие и количество желудочковых нарушений ритма сердца, пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий и ишемических изменений по данным холтеровского и прикроватного мониторирования.

Метод ФР

Основу индивидуализированной ПФР составили алгоритмы ФТ, применяемые у больных с СН, не требующих инотропной терапии [6], которые были адаптированы для «инотроп-зависимых пациентов», в том числе с исходным уровнем теста с 6-минутной ходьбой < 100 м или не способных выполнить тест с 6-минутной ходьбой.

Рисунок 1. Дизайн исследования и количественная характеристика групп



Примечание: ФР — физическая реабилитация; ФР(+) — группа пациентов, участвующих в программе физической реабилитации; ФР(-) — группа пациентов, не участвующих в программе физической реабилитации.

ПФР в нашем исследовании включала в себя:

1. Терапевтическое позиционирование со сменной положения (полувертикальное, вертикальное, на правом/левом боку, промежуточное — между положением на боку и на животе) каждые 2 часа — для пациентов на режимах двигательной активности 1б и 2.

2. Лечебную гимнастику (ЛГ). Для данной клинической группы были специально разработаны комплексы ЛГ разной интенсивности: очень низкой, низкой, низко-средней и средней интенсивности. Все комплексы ЛГ включали в себя динамические, резистивные упражнения, а также упражнения, направленные на восстановление пострурального контроля. Дыхательные упражнения были интегрированы в комплекс ЛГ и рассматривались как специальные.

Интенсивность ФН при выполнении упражнении ЛГ и суммарная доза нагрузки в сутки регулировались исходным положением (лежа → сидя → стоя), характером упражнений (с вовлечением мелких и средних → крупных мышечных групп), количеством повторений одного упражнения (3 → 10), длительностью одного занятия (5 → 20 минут), количеством занятий в день (при комплексе очень низкой интенсивности — 3 занятия, низкой — 2 занятия, низко-средней — 1–2 занятия и средней интенсивности — 1 занятие в день).

Контроль интенсивности ФН осуществлялся: 1) по оценке пациентом уровня усилия, прилагаемого к ее выполнению, с использованием шкалы Борга [7]: 7–8 баллов — «очень-очень легко» /очень низкая интенсивность, 9–10 — «очень легко»/низкая, 11–12 — «довольно легко» низкая, ближе к средней, 13 — «довольно тяжело»/средняя; 2) по ЧСС: прирост ЧСС не должен был превышать 15% резерва ЧСС при очень низкоинтенсивных ФН, 25% — при низкоинтенсивных, 40% — при низко-среднеинтенсивных, 55% — при среднеинтенсивных; для расчета резерва ЧСС использовалась формула «220 — возраст — ЧСС покоя»; 3) врачебное наблюдение: появление внешних признаков чрезмерного утомления (бледность, тремор, избыточное потоотделение; нарушение координации движений, снижение уровня сознания) свидетельствовало о чрезмерности усилия (вне зависимости от интенсивности).

Всем больным, участвующим в ПФР, сначала назначался комплекс низкой интенсивности. Дальнейшая модификация программы (продолгование крайне низкоинтенсивных тренировок, увеличение интенсивности) осуществлялась индивидуально, с учетом гемодинамического ответа и субъективной переносимости пациента.

3. Дозированную ходьбу (ДХ) назначали в дополнение к комплексам ЛГ низко-средней (проводилась

под контролем врача ЛФК) и средней интенсивности (проводилась в сопровождении инструктора ЛФК). Интенсивность ФН при выполнении ДХ регулировалась скоростью ходьбы (40–60 → 60–70 шагов в минуту), длительностью ДХ (1 → 15 минут; ежедневный прирост времени ДХ составлял 1 минуту, при отсутствии противопоказаний) и периодичностью (1–2 раза в день).

Контроль интенсивности осуществлялся так же, как при проведении ЛГ. Гемодинамические показатели (ЧСС, АД) и ЧДД оценивались до начала занятия ЛГ, в основной части (на высоте нагрузки), в конце заключительной части занятия, через 10 и 60 минут после его завершения. С целью обеспечения безопасности комплексы ЛГ очень низкой, низкой, низко-средней интенсивности проводились по индивидуальной методике, в палатах кардиологического отделения, оборудованных прикроватными мониторами, под контролем лечащего врача и врача ЛФК.

Показания к прекращению ФН (проводимого занятия): ЧДД > 35 в 1 минуту, урежение пульса относительно исходного или учащение > 130 уд/мин или > 60% от резерва ЧСС; снижение АДс относительно исходного > 10 мм рт. ст., или АДс < 80 мм рт. ст., или АДс > 160 мм рт. ст.; оценка больным прилагаемого усилия более 13 баллов по шкале Borg, внешние признаки чрезмерного утомления (бледность, тремор, избыточное потоотделение; нарушение координации движений, снижение уровня сознания), отказ пациента от продолжения занятия.

За время исследования сопоставимое количество больных 1-й и 3-й групп: 8 пациентов (20%) 1-й группы и 11 (28%) 3-й группы были выписаны на амбулаторное лечение, и их реабилитация была продолжена амбулаторно под наблюдением врача кардиолога и реабилитолога. Продолжительность реабилитации в условиях стационара у выписанных пациентов была сопоставима в 1-й и 3-й группах и составила: 103 [63; 119] и 74 [42; 108] дня соответственно.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде значения медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Эффект сдвига и значимость различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона — для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера р») в не-

связанных группах и оценкой критерия МакНемара («МакНемара р») в связанных группах. В случае множественных сравнений использовался уровень значимости с учетом поправки Холма–Бонферрони. Так, при сравнении 3 групп для первого (наименьшего) уровня значимости значение $p = 0,017$, для второго уровня — $p = 0,025$, для третьего — $p = 0,05$.

Описание выборки

Характеристика больных представлена в таблице 1.

Инотропная поддержка у больных 1-й и 2-й групп инициировалась в соответствии с имеющимися рекомендациями [1, 8, 9] при сохранении клиники ХСН на уровне III–IV ФК, несмотря на оптимальную медикаментозную и электрофизиологическую терапию, признаках гипоперфузии тканей. Оптимальной терапией считалось назначение всех рекомендованных групп препаратов при отсутствии общепринятых противопоказаний и индивидуальной непереносимости, в максимально возможных индивидуализированных дозах. Отмена инотропной терапии осуществлялась постепенно при достижении эуволемии, стабилизации АД $\geq 90/60$ мм рт. ст., разрешении полиорганной недостаточности и отсутствии декомпенсации на фоне снижения доз инотропных препаратов. Продолжительность инотропной поддержки в 1-й и 2-й группах не различалась и составила 51 [37; 90] и 69 [32; 104] дней соответственно ($p = 0,72$), а отмена инотропных препаратов стала возможна у сопоставимого числа больных: у 22 (55%) больных 1-й группы и 16 (40%) пациентов 2-й группы ($p = 0,26$).

На момент включения в исследование пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по основным показателям: ФК ХСН, ФВ ЛЖ, уровню NT-proBNP, ЧСС, ЧДД, параметрам гемодинамики (табл. 1) и характеру проводимой терапии (табл. 2, 3). Исходно у пациентов 3-й группы по сравнению с группой 1 реже встречались неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (НПЖТ) как по данным анамнеза, так и при первичном холтеровском мониторингировании ЭКГ (ХМ ЭКГ); была ниже ЧСС в покое (физикально и во время катетеризации правых камер сердца) и среднесуточная ЧСС при ХМ ЭКГ по сравнению с группой 2; был выше уровень общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) по сравнению с группой 2 (табл. 1).

Результаты

К 3-му месяцу продолжали исследование 34 (85%), 34 (85%) и 35 (88%) пациентов в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно (все $p > 0,05$). К 6-му месяцу завершили исследование 24 (60%)

и 22 (55%) пациента из 1-й и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$), а в 3-й группе — 34 (85%) пациента, что в 1,4 и 1,5 раза превышало этот показатель в 1-й и 2-й группах ($p_1 = 0,02$, $p_2 = 0,006$). Причинами выбытия из исследования были трансплантация сердца, которая была проведена у 8, 8 и 6 человек в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, и смерть пациентов. Летальный исход в течение 6 месяцев наступил у сопоставимого числа больных 1-й и 2-й группы (8 и 10 человек соответственно, $p > 0,05$). В 3-й группе летальных случаев не было, что значимо различалось как с 1-й ($p = 0,005$), так и со 2-й ($p = 0,001$) группой.

Динамика медикаментозной терапии

К 6-му месяцу исследования в 1-й и 2-й группах отмечалось сопоставимое снижение числа пациентов, получающих внутривенно петлевые диуретики, которое составило: 3 (13%) больных в 1-й и 4 (18%) во 2-й группах, без существенной динамики в 3-й группе, где внутривенная инфузия петлевых мочегонных требовалась 4 (12%) пациентам. Тем не менее к 6-му месяцу дозы фуросемида были существенно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й ($p = 0,01$) и 3-й ($p = 0,02$) и составляли: 20 [20; 40], 130 [80; 260] и 40 [20; 60] мг в сутки соответственно.

К 6-му месяцу дозовый уровень β -адреноблокаторов повысился во всех 3 группах при отсутствии межгрупповых различий по числу пациентов, получающих эти препараты: 20 (87%) в 1-й, 19 (86%) во 2-й и 31 (91%) в 3-й группе, а также достигнутому дозовому уровню, который составил: 50,0 [37,5; 75,0], 31,3 [12,5; 43,8] и 62,5 [37,5; 100,0]% от целевой дозы в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно.

К 6-му месяцу исследования в группах 1 и 2 произошло значимое сопоставимое увеличение числа больных, получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа (АРА), которое достигло: 18 (75%) и 15 (68%) в группе 1 и 2 соответственно. В группе 3 к 6-му месяцу терапию ИАПФ/АРА получали 32 (94%) пациента. Достигнутые дозовые уровни были ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с 3-й ($p = 0,01$), но не с 1-й группой, и составили в группах 1, 2 и 3: 25% [25; 50], 12,5% [6,3; 18,8], 50,0% [20,0; 75,0] соответственно.

Ответ сердечно-сосудистой и дыхательной систем на ФТ

Динамика ЧСС

К 6-му месяцу значимой динамики ЧСС в покое ни в одной из групп не произошло. Через 3 и 6

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа 1 (И+ФР+) (n = 40)	Группа 2 (И+ПФР-) (n = 40)	Группа 3 (И-ПФР+) (n = 40)	р между группами
Возраст, годы Ме [LQ; UQ]	53,5 [46,0; 57,5]	55,0 [52,0; 58,0]	56,5 [51,0; 59,0]	н/з
ИМТ, кг/м ² Ме [LQ; UQ]	24,3 [20,5; 27,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
Выраженность ХСН				
ФК ХСН Ме [LQ; UQ]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	н/з
ХСН 3 ФК, n (%)	30 (75%)	36 (90%)	38 (95%)	н/з
ХСН 4 ФК, n (%)	10 (25%)	4 (10%)	2 (5%)	
NT-proBNP, пг/мл Ме [LQ; UQ]	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	н/з
Гемоглобин, г/л Ме [LQ; UQ]	121 [112; 143]	132 [116; 151]	141 [130; 150]	н/з
Анамнез				
Длительность ХСН, годы Ме [LQ; UQ]	2,0 [0,9; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	н/з
ИБС, n (%)	22 (55%)	18 (45%)	24 (60%)	н/з
ДКМП, n (%)	18 (45%)	22 (55%)	16 (40%)	н/з
Стенокардия напряжения, n (%)	14 (35%)	6 (15%)	12 (30%)	н/з
ФП и/или ТП — всего (постоянная + пароксизмальная форма), n (%)	23 (58%)	14 (35%)	17 (43%)	н/з
Пациенты с НПЖТ, n (%)	30 (75%)	24 (60%)	16 (40%)	p _{1,3} = 0,003
СД, n (%)	12 (30%)	12 (30%)	8 (20%)	н/з
ОНМК, n (%)	6 (15%)	1 (3%)	8 (20%)	н/з
ХОБЛ, n (%)	14 (35%)	10 (25%)	15 (38%)	н/з
КШ, n (%)	4 (10%)	8 (20%)	10 (25%)	н/з
ЧКВ, n (%)	16 (40%)	6 (15%)	12 (30%)	н/з
СРТ-Д, n (%)	14 (35%)	4 (10%)	4 (10%)	н/з
ИКД, n (%)	6 (15%)	6 (15%)	12 (30%)	н/з
Гемодинамические показатели (сидя, в покое)				
АДс (сидя), мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	96 [90; 99]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	н/з
АДср (сидя), мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	74 [70; 79]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	н/з
АДд (сидя), мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	62 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	н/з
ЧСС, мин ⁻¹ Ме [LQ; UQ]	81 [75; 94]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	p _{1,3} = 0,02 p _{2,3} = 0,001

Показатель	Группа 1 (И+ФР+) (n = 40)	Группа 2 (И+ПФР-) (n = 40)	Группа 3 (И-ПФР+) (n = 40)	p между группами
Инструментальные показатели				
Эхокардиография				
ФВ ЛЖ (Симпсон), % Me [LQ; UQ]	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	н/з
КДО ЛЖ, мл Me [LQ; UQ]	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	н/з
КСО ЛЖ, мл Me [LQ; UQ]	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	н/з
УО, мл Me [LQ; UQ]	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	н/з
ПЖ, 4-камерная позиция, мм Me [LQ; UQ]	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	н/з
Сократимость ПЖ, TAPSE, мм Me [LQ; UQ]	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	н/з
МН, степень Me [LQ; UQ]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	н/з
ТН, степень Me [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	н/з
Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст. Me [LQ; UQ]	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	н/з
Показатели центральной гемодинамики представлены в таблице 4				
Холтеровское мониторирование — результаты представлены в таблице 9				

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ФР — физическая реабилитация; ПФР — программа физической реабилитации; ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; НПЖТ — неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии; СД — сахарный диабет; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор; АДс — артериальное давление систолическое; АДср — артериальное давление среднее; АДд — артериальное давление диастолическое; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; УО — ударный объем; ПЖ — правый желудочек; МН — митральная недостаточность; ТН — трикуспидальная недостаточность; ЛА — легочная артерия; n — число; NT-proBNP — N-терминальный предшественник натрийуретического пептида; Me — медиана; LQ; UQ — нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з — незначимые различия ($p > 0,05$).

месяцев пациенты 1-й и 3-й групп имели сопоставимый прирост ЧСС на высоте ФН относительно покоя (табл. 6), и к 6-му месяцу исследования ЧСС на пике ФН значимо увеличилась по сравнению с исходной ЧСС (табл. 4).

Динамика АД в покое сидя и при ФН

Снижение АДс во время ФТ, потребовавшее ее прекращения с последующей коррекцией комплекса упражнений, было выявлено у 4 (10%) больных 1-й группы; в группе 3 таких случаев не было; на-

против, в этой группе как исходно, так и через 3 и 6 месяцев тренировок, на пике ФН отмечался значимый прирост АДс и АДср (табл. 5, рис. 2). Через 3 и 6 месяцев наблюдения во всех группах значимой динамики уровня АДс, АДд и АДср и в покое, и на пике ФН не выявлено (табл. 5).

Динамика ЧДД

К 6-му месяцу ЧДД в покое ни в одной из групп не превышала 20 в 1 минуту и значимо не изменилась в динамике. Значимый прирост ЧДД от-

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Препараты (число и доля пациентов, получавших препарат)	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	p между группами
ИАПФ/АРА, n (%)	6 (15%)	8 (20%)	34 (85%)	$p_{1,3} = 0,0001$ $p_{2,3} = 0,0001$
ИАПФ/АРА (% от рекомендованной дозы) Ме [LQ; UQ]	12,5 [6,3; 12,5]	10,2 [6,2; 18,8]	25,0 [12,5; 50,0]	н/з
β -адреноблокаторы, n (%)	36 (90%)	40 (100%)	33 (83%)	н/з
β -адреноблокаторы (% от целевой дозы) Ме [LQ; UQ]	25,0 [12,5; 50,0]	21,9 [6,3; 43,8]	50,0 [25,0; 68,8]	$p_{1,3} = 0,023$ $p_{2,3} = 0,007$
АМКР, n (%)	40 (100%)	34 (85%)	38 (95%)	н/з
Фуросемид в/в, n (%)	22 (55%)	28 (70%)	6 (15%)	$p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,008$
Фуросемид табл., n (%)	4 (10%)	8 (20%)	18 (45%)	$p_{1,3} = 0,01$
Торасемид, n (%)	28 (70%)	20 (50%)	18 (45%)	н/з
Гидрохлоротиазид, n (%)	14 (35%)	8 (20%)	5 (13%)	н/з
Ацетазоламид, n (%)	14 (35%)	14 (35%)	11 (28%)	н/з
Дигоксин, n (%)	2 (5%)	8 (20%)	1 (3%)	н/з
Ивабрадин, n (%)	6 (15%)	8 (20%)	0	н/з
Допамин, n (%)	22 (55%)	31 (78%)	–	н/з
Дозы допамина, мкг/кг/мин [LQ; UQ]	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [2,5; 4,0]	–	н/з
Добутамин, n (%)	18 (45%)	9 (23%)	–	$p = 0,058$
Дозы добутамина, мкг/кг/мин [LQ; UQ]	4,0 [3,5; 6,0]	3,5 [3,0; 5,0]	–	н/з

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ИАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; н/з — незначимые различия ($p > 0,05$).

**Рисунок 2. Динамика среднего артериального давления (метод Короткова)
в покое и на пике физической нагрузки в течение исследования**

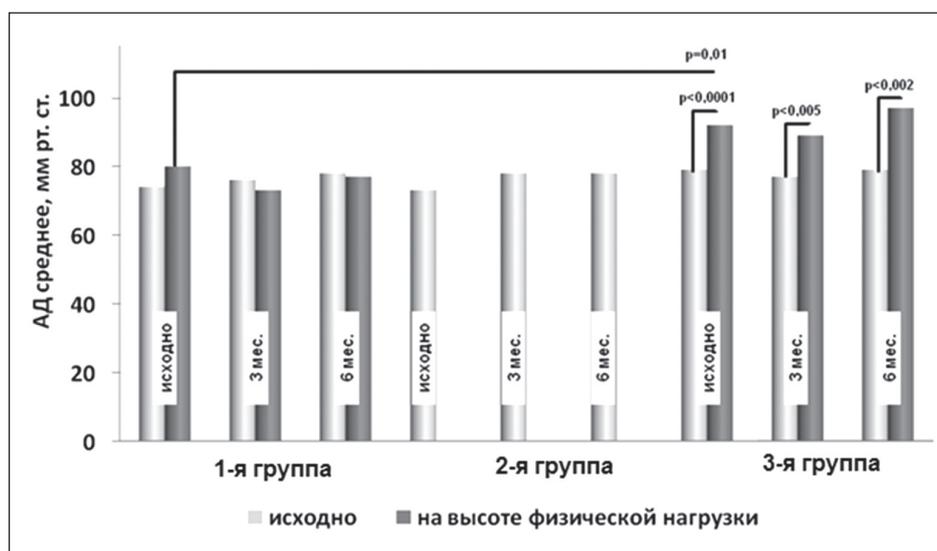


Таблица 3

СОПУТСТВУЮЩАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Характеристика	Группа 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40)	р между группами
Амиодарон, n (%)	22 (55 %)	16 (40 %)	6 (15 %)	$p_{1,3} = 0,009$
Антикоагулянты, n (%)	33 (83 %)	36 (90 %)	21 (53 %)	$p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,0004$
Антиагреганты, n (%)	10 (25 %)	8 (20 %)	5 (13 %)	н/з
Инсулин, n (%)	2 (5 %)	4 (10 %)	3 (8 %)	н/з
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	4 (10 %)	2 (5 %)	3 (8 %)	н/з
Ингаляционная терапия при заболеваниях легких, n (%)	14 (35 %)	8 (20 %)	9 (23 %)	н/з

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; н/з — незначимые различия ($p > 0,05$).

Таблица 4

ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПОКОЕ И НА ПИКЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ТЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Признак		Группа 1		Группа 2	Группа 3		р между группами
		ЧСС в покое	ЧСС на высоте ФН	ЧСС в покое	ЧСС в покое	ЧСС на высоте ФН	
		1	2	3	4	5	
ЧСС, уд/мин Me [LQ; UQ]	Исходно	85 [75; 94]	96 [82; 100]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	80 [71; 86]	$p_{1,2} = 0,01$ $p_{1,4} = 0,02$ $p_{3,4} = 0,001$ $p_{4,5} < 0,0001$
	3 месяца	73 [68; 80]	106 [96; 116]	81 [78; 86]	72 [64; 78]	115 [98; 126]	$p_{1,2} = 0,01$ $p_{4,5} < 0,0001$
	6 месяцев	71 [60; 80]	114 [102; 124]	84 [70; 84]	70 [64; 78]	119 [100; 125]	$p_{1,2} = 0,005$ $p_{4,5} = 0,0001$
р (внутри группы)		н/з	$p_{a,c} = 0,01$	н/з	н/з	$p_{a,b} = 0,0004$ $p_{a,c} = 0,01$	

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту; ФН — физическая нагрузка; Me — медиана; LQ; UQ — нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з — незначимые изменения ($p > 0,05$).

мечался на пике нагрузки в 1-й и 3-й группах как исходно (на 58% и 39% соответственно), так и через 3 (на 33% и 29% соответственно) и 6 месяцев (на 67% и 25% соответственно) (табл. 6). К 3-му и 6-му месяцам при внутригрупповом анализе значимой динамики в проценте прироста ЧДД на ФН в 1-й и 3-й группах выявлено не было. Процент прироста ЧДД в обеих группах был сопоставим в течение всего исследования. Тем не менее в 3-й

группе к 6-му месяцу ЧДД на высоте ФН значительно снизилась, чего не наблюдалось в 1-й группе.

Инструментальные показатели*Динамика показателей эхокардиографии*

Через 3 и 6 месяцев исследования ни в одной из групп не выявлено значимых изменений ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов левого

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ИЗМЕРЕННОЕ СИДЯ В ПОКОЕ
И ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ДИНАМИКЕ

Признак		Группа 1		Группа 2	Группа 3		p между группами
		В покое	На высоте ФН	В покое	В покое	На высоте ФН	
		1	2	3	4	5	
АДс, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	96 [90; 99]	100 [100; 105]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	116 [109; 125]	$p_{2,5} = 0,002$ $p_{4,5} < 0,0001$
	3 месяца	98 [90; 105]	100 [92; 115]	100 [91; 103]	103 [90; 110]	118 [106; 130]	$p_{4,5} = 0,002$
	6 месяцев	98 [90; 110]	100 [98; 112]	95 [95; 120]	100 [96; 112]	125 [113; 139]	$p_{4,5} = 0,001$
АДд, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	62 [60; 70]	72 [66; 80]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	79 [70; 86]	$p_{2,5} = 0,002$
	3 месяца	62 [60; 70]	64 [60; 85]	66 [60; 70]	62 [60; 70]	72 [69; 86]	н/з
	6 месяцев	67 [60; 70]	66 [55; 72]	70 [60; 80]	68 [60; 70]	80 [73; 85]	н/з
АДср, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	74 [70; 79]	80 [75; 84]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	92 [85; 96]	$p_{4,5} < 0,0001$ $p_{2,5} = 0,01$
	3 месяца	76 [70; 82]	73 [73; 95]	78 [72; 80]	77 [70; 83]	89 [79; 100]	$p_{4,5} = 0,005$
	6 месяцев	78 [70; 83]	77 [70; 85]	78 [72; 93]	79 [73; 85]	97 [86; 100]	$p_{4,5} = 0,002$

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ФН — физическая нагрузка; АДс — артериальное давление систолическое; АДд — артериальное давление диастолическое; АДср — артериальное давление среднее; Ме — медиана; LQ; UQ — нижний (25%); верхний (75%) процентиль; н/з — незначимые изменения ($p > 0,05$); ФН — физическая нагрузка.

желудочка (ЛЖ), ударного объема (УО), 4-камерного размера ПЖ, сократимости ПЖ (TAPSE), расчетного давления в легочной артерии (мм рт. ст.) и тяжести митральной недостаточности; указанные показатели были сопоставимы у больных всех групп.

Результаты катетеризации правых камер сердца

При внутригрупповом анализе ни в одной из групп не было отмечено значимой динамики уровней АДс, АДср и АДд, среднего давления в легочной артерии, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), центрального венозного давления, ударного объема, сердечного индекса (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС).

На 6-м месяце исследования АДср было ниже в группе 1 ($p = 0,003$) и 2 ($p = 0,04$) по сравнению с 3-й группой (табл. 7).

Уровень ОПСС был повышен у пациентов всех групп и не различался у больных 1-й и 2-й группы

как исходно, так и через 3 и 6 месяцев. В 3-й группе ОПСС исходно было выше, чем во 2-й. Различий между 3 группами через 3 и 6 месяцев не отмечалось. В 1-й, 2-й и 3-й группах уровень ОПСС положительно коррелировал с дозой β -адреноблокатора, рассчитанной как % от рекомендованной, как исходно ($r = 0,42$, $p = 0,02$; $r = 0,38$, $p = 0,04$; $r = 0,54$, $p = 0,01$ соответственно), так и через 6 месяцев ($r = 0,54$, $p = 0,01$; $r = 0,42$, $p = 0,03$; $r = 0,71$, $p = 0,01$ соответственно).

Результаты ХМ ЭКГ

По данным ХМ ЭКГ, среднесуточная ЧСС исходно была выше у «инотроп-зависимых» пациентов 1-й ($p = 0,02$) и 2-й ($p = 0,005$) групп по сравнению с ЧСС у больных 3-й группы (табл. 8), при этом у больных 1-й группы НПЖТ, зарегистрированных за сутки, было в 4,5 раза больше, чем у пациентов из группы 3 ($p = 0,01$). Внутригрупповой анализ не показал значимых изменений среднесуточной ЧСС, числа боль-

Таблица 6

ЧИСЛО ДЫХАТЕЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ ЗА 1 МИНУТУ В ПОКОЕ И НА ПИКЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ТЕЧЕНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Признак	Группа 1			Группа 2			Группа 3			p между группами
	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД на пике Me [LQ; UQ]	Δ , % Me [LQ; UQ]	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	Δ , % Me [LQ; UQ]	ЧДД в покое Me [LQ; UQ]	ЧДД на пике Me [LQ; UQ]	Δ , % Me [LQ; UQ]	
Номер столбца	1	2	3	4	5	6	7			
Исходно	17,0 [16,0; 18,0]	28,5 [26,0; 29,0]	58 [37; 71]	17,0 [16,0; 18,0]	16,0 [16,0; 17,0]	25,0 [23,0; 26,0]	39 [31; 60]			$P_{2,6} = 0,02$ $P_{1,2} = 0,0005$ $P_{5,6} = 0,01$
3 месяца	16,5 [15,0; 18,0]	24,0 [24,0; 28,0]	33 [20; 75]	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	21,0 [20,0; 23,0]	29 [25; 33]			$P_{2,6} = 0,04$ $P_{1,2} < 0,0001$ $P_{5,6} = 0,0009$
6 месяцев	15,5 [15,0; 18,0]	25,0 [16,5; 30,0]	67 [33; 79]	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	19,0 [18,0; 21,0]	25 [20; 38]			$P_{1,2} = 0,01$ $P_{5,6} = 0,0008$
p (внутри группы)	н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	$P_{a,c} = 0,01$	н/з	н/з		

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ЧДД — число дыхательных движений за 1 минуту; ЧДД в покое — число дыхательных движений за 1 минуту в покое; ЧДД на пике — число дыхательных движений за 1 минуту на пике физической нагрузки; Me — медиана; LQ; UQ — нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; Δ , % — изменение показателя по отношению к его исходному уровню (в процентах).

ных с НПЖТ и количества НПЖТ в сутки к 6-му месяцу ни в одной из групп. При межгрупповом анализе на 3-м месяце среднесуточная ЧСС стала сопоставима у пациентов 1-й и 3-й групп, а на 6-м — во всех исследуемых группах. За 6 месяцев наблюдения при регистрации ХМ ЭКГ и с помощью прикроватного мониторинга НПЖТ впервые были выявлены у 16 больных (13,3%), в том числе у 2 (5%) в 1-й группе, у 8 (20%) — во 2-й и у 6 (15%) — в 3-й и не различались между всеми группами. Различий в количестве больных, имеющих НПЖТ, и в количестве НПЖТ между всеми группами ни на 3-м, ни на 6-м месяцах выявлено не было (табл. 8). Срабатывание имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) за период исследования было зарегистрировано у 6 больных (по 2 человека (5%) в каждой группе). За время наблюдения у пациентов группы 1 и 3 не было выявлено новых случаев возникновения фибрилляции предсердий или трепетания предсердий; в группе 2 эти нарушения ритма были впервые зарегистрированы у 2 (5%) пациентов. На 3-м и 6-м месяцах ни в одной из групп не было пациентов с зарегистрированными при ХМ ЭКГ ишемическими изменениями.

Обсуждение

Данные о преимуществах физических тренировок больных с тяжелой ХСН, не требующих инотропной поддержки, и опубликованные нами ранее результаты исследования ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов свидетельствуют о целесообразности их применения в клинической практике в связи со снижением активности симпатoadренальной системы, улучшением толерантности к ФН, качества жизни, уменьшением числа регоспитализаций [2], а также снижением частоты инфекций нижних дыхательных пу-

тей и тромбоэмболии легочной артерии [5]. В данной работе наше внимание было сосредоточено на изучении безопасности ФТ у «инотроп-зависимых» больных ХСН и исследовании гемодинамического ответа у них на ФН. В качестве группы сравнения безопасности ФТ мы вели наблюдение за больными терминальной ХСН, не нуждающимися в применении инотропной поддержки (группа 3).

Исходно «инотроп-зависимые» пациенты 1-й и 2-й групп не различались по тяжести ХСН, характеру базовой медикаментозной терапии, основным гемодинамическим и эхокардиографическим параметрам. Средние значения центрального венозного давления были сопоставимы во всех группах (табл. 5) и не превышали границы установленного безопасного для начала ФТ уровня (12 мм рт. ст.) [10]. ЧДД как в покое, так и при ФН в группах тренирующихся больных была сопоставима в течение исследования и не превышала границ безопасного значения. Сопоставимым было также и содержание NT-proBNP в крови как у «инотроп-зависимых», так и у пациентов 3-й группы. Этот показатель в изучаемой выборке колебался от 1611 до 9907 пг/мл, что отражает крайне неблагоприятный прогноз исследованных пациентов, поскольку оценка этого параметра была проведена на фоне максимально возможной медикаментозной и электрофизиологической терапии.

В представляемом исследовании не было выявлено различий в смертности по сердечно-сосудистым причинам у «инотроп-зависимых» больных, участвующих и не участвующих в программе физической реабилитации, что подтверждает безопасность применения индивидуально разработанной ПФР у этих пациентов. В нашем исследовании у «инотроп-зависимых» больных не наблюдалось опасных отклонений АД, ЧСС и ЧДД на пике ФН, соответствующих критериям прекращения программы ФР [10], и на протяжении всех 6 месяцев тренировок только у 4 больных 1-й группы была зарегистрирована гипотензивная реакция во время занятия, потребовавшая прекращения текущей ФТ, но не отказа от дальнейшего участия в программе реабилитации.

В немногочисленных источниках литературы, касающихся ФР при тяжелой ХСН, высказывается опасение по поводу повышенного риска ФТ у пациентов с ХСН, получающих инфузии добутинамина [11], в связи с вероятностью провокации ишемии миокарда и жизнеугрожающих нарушений ритма. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ФТ, проводимые у «инотроп-зависимых» пациентов в течение 6 месяцев, не сопровождаются увеличением числа срабатываний ИКД и числа злокачественных желудочковых нарушений ритма (ЖНР). Эти результаты согласуются с литературными

данными относительно отсутствия риска провокации ЖНР [12] и мотивированных срабатываний ИКД [13] на фоне ФТ у больных ХСН, не нуждающихся в инотропной поддержке. Отметим, что особенностью нашей выборки «инотроп-зависимых» пациентов было наличие терапии β -адреноблокаторов у 90–100% больных, а их доза была сопоставима и составляла в 1-й и 2-й группах 25,0% [12,5; 50,0] и 21,9% [6,3; 43,8] от рекомендованной соответственно; амиодарон получали 40–55% больных, а количество пациентов, получающих дигоксин, напротив, было невысоким, составляя лишь 5–20%. Таким образом, медикаментозная терапия оказывала максимально возможный у столь тяжелой группы пациентов антиаритмический эффект, минимизируя риски, связанные с применением инотропной терапии и дигоксина.

Через 6 месяцев у пациентов всех групп уровни АДс, АДд и АДср, измеренные в покое, не изменились по сравнению с исходными значениями, что согласуется с результатами исследований ФТ умеренной интенсивности у пациентов с ХСН без инотропной поддержки [14]. При поиске научной литературы проспективные рандомизированные исследования, посвященные изучению физиологического ответа на ФН у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК и влиянию ФТ на инструментальные показатели, нами не найдены. В работах, выполненных с привлечением пациентов со стабильной ХСН без инотропной поддержки, было отмечено, что на пике ФН у них происходит увеличение АДс и ЧСС без значимых изменений уровня АДср и АДд [15, 16]. В нашем исследовании «инотроп-зависимые» пациенты исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения на пике ФН значимо не повышали уровень АДс и АДср, в отличие от пациентов, не получавших инотропы, а гемодинамический ответ на ФН у них был представлен преимущественно увеличением ЧСС. Отсутствие значимого прироста уровня АДс на пике ФН у «инотроп-зависимых» пациентов, возможно, обусловлено нарушением «содружественности» ответа на ФН: увеличение ЧСС не сопровождается одновременным значимым приростом ударного объема (табл. 7), что логично для больных терминальной СН.

Нами не было выявлено и динамики структурно-функциональных показателей сердца (ФВ ЛЖ, конечно-диастолического объема левого желудочка, легочного сосудистого сопротивления, среднего давления в легочной артерии, ОПСС, УО, СИ) через 3 и 6 месяцев ни в одной из групп, что может быть связано с терминальным ремоделированием сердца и отражает необратимость повреждения миокарда у включенных в исследование больных. Вместе

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ, ПОЛУЧЕННЫХ
В ХОДЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА**

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р между группами
АДс мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	99 [95; 108]	102 [98; 107]	103 [99; 111]	н/з
	3 месяца	97 [90; 98]	114 [93; 120]	103 [96; 114]	н/з
	6 месяцев	91 [88; 97]	114 [77; 120]	110 [103; 119]	н/з
АДд, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	61 [54; 69]	59 [50; 64]	55 [50; 65]	н/з
	3 месяца	63 [59; 64]	56 [48; 65]	62 [60; 72]	н/з
	6 месяцев	62 [60; 64]	56 [49; 64]	69 [64; 74]	н/з
АДср, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	73 [70; 84]	73 [70; 77]	77 [70; 85]	н/з
	3 месяца	73 [73; 74]	70 [61; 80]	78 [69; 83]	н/з
	6 месяцев	73 [72; 75]	70 [55; 78]	83 [78; 87]	$p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,02$
ЛАСр, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	33 [24; 41]	30 [23; 36]	31 [24; 44]	н/з
	3 месяца	39 [29; 40]	28 [27; 32]	31 [22; 39]	н/з
	6 месяцев	40 [38; 46]	28 [27; 30]	27 [21; 43]	н/з
ДЗЛК мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	23 [16; 28]	20 [12; 24]	20 [15; 23]	н/з
	3 месяца	21 [20; 23]	18 [7; 20]	19 [13; 23]	н/з
	6 месяцев	22 [20; 23]	18 [7; 25]	17 [11; 23]	н/з
ЦВД, мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	Исходно	6 [2; 11]	11 [6; 14]	6 [3; 8]	н/з
	3 месяца	10 [5; 12]	7 [4; 12]	3 [2; 6]	н/з
	6 месяцев	7 [6; 11]	12 [7; 13]	5 [2; 9]	н/з
СИ, л/мин/м ² Ме [LQ; UQ]	Исходно	1,88 [1,60; 2,20]	1,90 [1,56; 2,10]	1,73 [1,42; 1,97]	н/з
	3 месяца	2,10 [2,02; 2,45]	2,00 [1,8; 2,81]	1,78 [1,40; 1,91]	н/з
	6 месяцев	1,75 [1,65; 1,92]	1,80 [1,44; 2,00]	1,78 [1,53; 2,00]	н/з
ОПСС, дин×сек/ см ⁵ Ме [LQ; UQ]	Исходно	1416 [1310; 1812]	1369 [1316; 1499]	1626 [1434; 1904]	$p_{2,3} = 0,007$
	3 месяца	1349 [1050; 1604]	1293 [901; 1604]	1782 [1499; 2149]	н/з
	6 месяцев	1506 [1475; 1542]	1318 [1062; 1714]	1777 [1629; 1787]	н/з
ЛСС, ед. Вуда Ме [LQ; UQ]	Исходно	3,50 [1,97; 5,20]	2,80 [2,38; 4,04]	3,40 [3,10; 4,30]	н/з
	3 месяца	4,13 [2,14; 5,36]	2,50 [2,37; 5,80]	3,43 [2,40; 5,70]	н/з
	6 месяцев	5,35 [5,05; 6,80]	2,50 [1,70; 5,80]	3,42 [2,63; 4,52]	н/з

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; АДс — артериальное давление систолическое; АДд — артериальное давление диастолическое; АДср — артериальное давление среднее; ЛАСр — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ЦВД — центральное венозное давление; СИ — сердечный индекс; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; Ме — медиана; LQ; UQ — нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з — незначимые различия ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ИСХОДНО И В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Признак		Группа 1	Группа 2	Группа 3	р между группами
ЧСС среднесуточная, уд/мин Me [LQ; UQ]	Исходно	76 [71; 84]	78 [70; 88]	69 [60; 74]	$p_{1,3} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,005$
	3 месяца	73 [60; 81]	94 [77; 99]	70 [64; 76]	$p_{2,3} = 0,003$
	6 месяцев	63 [52; 73]	72 [72; 72]	72 [66; 78]	н/з
НПЖТ, n (чел.), (%)	Исходно	20 (50%)	24 (60%)	16 (40%)	н/з
	3 месяца	13 (38%)	22 (65%)	19 (53%)	н/з
	6 месяцев	5 (21%)	11 (50%)	13 (38%)	н/з
НПЖТ, n (за сутки) Me [LQ; UQ]	Исходно	9 [2; 184]	3 [1; 8]	2 [1; 7]	$p_{1,3} = 0,01$
	3 месяца	5 [3; 66]	2 [2; 3]	2 [1; 3]	н/з
	6 месяцев	1 [1; 3]	2 [2; 6]	2 [1; 46]	н/з

Примечание: группа 1 — «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; группа 2 — «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в программе физической реабилитации; группа 3 — «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в программе физической реабилитации; ЧСС — частота сердечных сокращений; НПЖТ — неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии; Me — медиана; LQ; UQ — нижний (25%) и верхний (75%) процентиль; н/з — незначимые различия.

с тем при оценке эффектов непрерывных тренировок у 73 амбулаторных пациентов со стабильной ХСН I–III ФК, ФВ ЛЖ < 40% [14] через 6 месяцев в покое отмечалось увеличение ударного объема, легочного сосудистого сопротивления по сравнению с контрольной группой, при этом динамики среднего давления в легочной артерии и уровня АД в покое не было выявлено. Включенные в метаанализ W. J. Tucker и соавторов (2019) исследования [17], равно как и изучение амбулаторных больных стабильной СН [18], показавшие эффективность в отношении обратного ремоделирования ЛЖ, также касались амбулаторных пациентов со стабильным течением ХСН, преимущественно I–III ФК, при этом значимое увеличение ФВ отмечалось при длительности ФТ более 6 месяцев. Напомним, что сроки нашего наблюдения были ограничены 6 месяцами в связи с предполагаемой высокой вероятностью выбытия пациентов по причине трансплантации сердца (ТС) или летального исхода [19, 20]. В связи с этим, отсутствие инверсии ремоделирования ЛЖ у включенных в наше исследование больных представляется объяснимым именно их статусом, то есть исчерпанность эффективности терапии в этой выборке касалась и эффективности ФР, что полностью отражает понятие «терминальной» стадии СН в современном ее понимании [21].

Таким образом, нами подтверждено отсутствие негативного влияния ФТ у «инотроп-зависимых» больных на эхокардиографические, инвазивные и неинвазивные гемодинамические показатели в покое и сопоставимость этих параметров в динамике по сравнению с «инотроп-независимыми» больными, участвующими в ПФР, а полученные данные отразили различия в гемодинамическом ответе на ФН у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» больных ХСН III–IV ФК.

Ограничениями исследования являются небольшая выборка наблюдаемых пациентов и отсутствие инвазивного измерения гемодинамического ответа непосредственно на пике ФН.

Выводы

У выживших «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН, в отличие от «инотроп-независимых» больных, гемодинамический ответ на ФН характеризовался отсутствием значимого прироста АДс и АДср как исходно, так и на 3–6 месяцах наблюдения.

Индивидуализированная ПФР с применением аэробных ФН низкой и средней интенсивности в течение 6 месяцев у больных со стабильной фазой терминальной ХСН не оказывает негативного влияния на показатели гемодинамики в покое и на пике ФН, а также на эхокардиографические параметры

как у выживших «инотроп-зависимых» пациентов, так и у больных без инотропной поддержки.

Индивидуально подобранные ФТ у «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК, получающих максимально возможную терапию базовыми препаратами, не увеличивают количество смертей, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и мотивированных срабатываний ИКД по сравнению с «инотроп-зависимыми» больными, не участвующими в ПФР.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Госзадание номер АААА-А18–118042390120–3, 2018–2020 гг. / The study was supported by the Governmental Task, assignment number АААА-А18–118042390120–3 (2018–2020).

Соответствие принципам этики / Compliance with ethical principles

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, протокол № 122 от 16.06.2014, протокол № 145 от 13.08.2018. / The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, protocol № 122, on 16.06.2014 and protocol № 145 on 13.08.2018.

Список литературы / References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3–40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrabbekova YuL, Belenkov YuN et al. Clinical Guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russ Heart Failure J*. 2017;18(1):3–40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346. In Russian].
3. Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Березина А. В., Борцова М. А., Урина С. В., Титова И. Э. и др. Диагностическая и прогностическая значимость определения лактатного порога и pH-порога в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2014;1(3):25–27. [Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Berezina AV, Bortsova MA, Urina SV, Titova IE et al. Diagnostic and prognostic value of determination lactate threshold and pH threshold during the cardiorespiratory test in patients with chronic cardiac failure. *Medical Alphabet*. 2014;1(3):25–27. In Russian].
4. Amiya E, Taya M. Is Exercise training appropriate for patients with advanced heart failure receiving continuous inotropic infusion? A Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2018;12:1–9. doi:10.1177/1179546817751438.
5. Борцова М. А., Демченко Е. А., Федотов П. А., Ганенко О. С., Лелявина Т. А., Галенко В. Л. и др. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса. *CardioSomatika*. 2019;10(3):6–12. doi:10.26442/22217185.2019.3.190442. [Bortsova MA, Demchenko EA, Fedotov PA, Ganenko OS, Lelyavina TA, Galenko VL et al. Safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class. *CardioSomatics*. 2019;10(3):6–12. doi:10.26442/22217185.2019.3.190442. In Russian].
6. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 года и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379–472. doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (4th review). *Russ Heart Failure J*. 2013;14(7):379–472. doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860. In Russian].
7. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise*. 1982;14(5):377–381.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115–1140. doi:10.1093/eurheartj/ehi204
9. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular. *Circulation*. 2008;118(10):1047–1056. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840
10. Gianuzzi P, Tavazzi L, Meyer K, Perk J, Drexler H, Dubach P et al. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2001;22(2):125–135. doi:10.1053/ehj.2000.2440, available online at <http://www.idealibrary.com> on.
11. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of Heart Failure Association and European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347–357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017
12. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD et al. Exercise and Heart Failure: A Statement from the American Heart Association Committee on Exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210–1225. doi:10.1161/01.CIR.0000055013.92097.40
13. Piccini JP, Hellkamp AS, Whellan DJ, Ellis SJ, Keteyian SJ, Kraus WE et al. Exercise Training and implantable cardioverter-defibrillator shocks in patients with heart failure: results from HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training). *J Am Coll Cardiol. Heart Failure*. 2013;1(2):142–8. doi:10.1016/j.jchf.2013.01.005
14. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure:

a randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2000;283(23):3095–3101. doi:10.1001/jama.283.23.3095

15. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebels U, Reinhart W, Muller P et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1591–1598. doi:10.1016/s0735-1097(97)82540-5

16. Katz SD, Maskin C, Jondeau G, Cocke T, Berkowitz R, Lejemtel T. Near-maximal fractional oxygen extraction by active skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(6):2138–2142. doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2138

17. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress in cardiovascular diseases.* 2019;62(2):163–171. doi:10.1016/j.pcad.2018.08.006

18. Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит.* 2017;1(13):16–19. [Lelyavina TA, Sitnikova MY, Galenko VL, Kozlov PS, Bortsova MA. Prolonged aerobic trainings cause reverse myocardial remodeling in heart failure patients. *Medical Alphabet.* 2017;1(13):16–19. In Russian].

19. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J.* 2001;141(4):528–535. doi:10.1067/mhj.2001.113995

20. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1999;138(1):78–86. doi:10.1016/s0002-8703(99)70250-4

21. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure.* 2018;20(11):1505–1535. doi:10.1002/ejhf.1236

Информация об авторах

Борцова Мария Александровна — заведующая кардиологическим отделением № 8 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Демченко Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: elenademchenko2006@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0009-9106

Баутин Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Федотов Петр Алексеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Ганенко Ольга Сергеевна — заведующая отделением ЛФК ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: oganenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7989-3785

Леявина Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: tatianalelyavina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6796-4064

Симоненко Мария Андреевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиореспираторного тестирования, кардиолог-трансплантолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ladymaria.dr@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3228-1188

Корнева Любовь Олеговна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Федорова Мария Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения № 8, e-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Ситникова Мария Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

Author information

Maria A. Bortsova, MD, Head, Cardiology Department № 8, Almazov National Medical Research Center, e-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Elena A. Demchenko, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Rehabilitation, Professor, Department of Internal Medicine, Almazov National Medical Research Center, e-mail: elenademchenko2006@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0009-9106

Andrey E. Bautin, MD, PhD, Associate Professor, Head, Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center, e-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Petr A. Fedotov, MD, PhD, Head, Research Laboratory of High-Tech Methods of Heart Failure Treatment, Almazov National Medical Research Center, e-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Olga S. Ganenko, MD, Head, Physical Therapy Department, Almazov National Medical Research Center, e-mail: oganenko@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-7989-3785

Tatyana A. Lelyavina, MD, PhD, Senior Researcher, Heart Failure Research Department, Almazov National Medical Research Center, e-mail: tatianalelyavina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6796-4064

Maria A. Simonenko, MD, Researcher, Scientific Research Laboratory of Cardiopulmonary Testing, Almazov National Medical Research Center, e-mail: ladymaria.dr@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3228-1188

Lubov O. Korneva, MD, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Center, e-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Maria A. Fedorova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of High-Tech Methods of Heart Failure Treatment, Almazov National Medical Research Center, e-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Maria Yu. Sitnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Heart Failure Research Department, Almazov National Medical Research Center, e-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-073

Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность

**А. Д. Вахрушев, И. В. Емельянов, Д. С. Лебедев,
А. С. Алиева, Е. Н. Михайлов**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Вахрушев Александр Дмитриевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–51–64.
E-mail: vakhrushev_ad@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
09.06.20 и принята к печати 07.07.20.*

Резюме

Цель исследования — описание технических особенностей и осложнений ренальной денервации (РД) при использовании многоконтактных баллонного, спирального катетеров, электрофизиологического абляционного катетера. **Материалы и методы.** За период 2016–2019 годов в проспективную базу данных включено 54 пациента, которым выполнялась процедура денервации почечных артерий (ПА) с использованием одного из трех типов катетеров: 27 процедур с использованием баллонной технологии биполярной абляции, 21 — с использованием спирального типа радиочастотного (РЧ) катетера для униполярной абляции и 6 с использованием электрофизиологического орошаемого электрода 3,5 мм под управлением электромагнитной навигации. У 50 пациентов РД выполнена в связи с резистентной артериальной гипертензией, у 4 — в связи с наличием рефрактерных к медикаментозной терапии желудочковых тахикардий. **Результаты.** В сравнении с группами баллонной абляции и абляции электрофизиологическим катетером, применение спирального катетера было ассоциировано с большим средним количеством точек РЧ воздействия в ПА ($13,4 \pm 5,5$, $8,7 \pm 2,1$ и $22,3 \pm 9,6$ соответственно, $p < 0,01$). В группе баллонной абляции была выявлена прямая связь между количеством аппликаций и наличием острого угла изгиба артерии (коэффициент корреляции — 0,82). Были выявлены следующие осложнения: группа баллонной абляции — 1 диссекция ПА и 1 аневризма правой бедренной артерии (7,4%); группа спиральной абляции — 1 аневризма и 1 пульсирующая гематома правой бедренной артерии (9,5%); группа абляции электрофизиологическим электродом — 1 диссекция ПА, 1 аневризма правой бедренной артерии (33,4%). **Заключение.** Применение спирального типа катетера предоставляет больше возможностей для проведения расширенной денервации сегментов артерии. При применении баллонной технологии абляции объем денервации зависит от выраженности изгиба артерии. Манипуляции управляемым электрофизиологическим катетером в ПА могут быть небезопасны.

Ключевые слова: ренальная денервация, абляция, почечные артерии

Для цитирования: Вахрушев А. Д., Емельянов И. В., Лебедев Д. С., Алиева А. С., Михайлов Е. Н. Радиочастотная ренальная денервация: технические аспекты различных методов и безопасность. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551

Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety

A. D. Vakhrushev, I. V. Emelyanov, D. S. Lebedev,
A. S. Alieva, E. N. Mikhaylov
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Aleksandr D. Vakhrushev,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-51-64.
E-mail: vakhrushev_ad@almazovcentre.ru

Received 9 June 2020;
accepted 7 July 2020.

Abstract

Objective. To describe the technical issues and safety of renal denervation (RD) when using a multielectrode radiofrequency (RF) bipolar balloon catheter, a multielectrode unipolar RF spiral catheter, and an electrophysiological (EP) 3,5-mm RF ablation catheter. **Design and methods.** Between 2016 and 2019, 54 patients undergoing renal artery (RA) denervation were included into a prospective observational study: 27 procedures were performed using the balloon technology, 21 — using the spiral; and 6 — using a steerable irrigated EP catheter under three-dimensional electroanatomical guidance. In 50 patients RD was performed due to resistant arterial hypertension, and in 4 — due to intractable ventricular tachyarrhythmias. **Results.** The use of the spiral catheter was associated with a higher number of RF points in the RA, when compared with balloon ablation and EP catheter ablation ($22,3 \pm 9,6$ vs. $13,4 \pm 5,5$ vs. $8,7 \pm 2,1$, $p < 0,01$). In the balloon ablation group, a direct correlation between the number of RF points and the sharpest RA angle was found (correlation coefficient — 0,82). We observed the following complications: in the balloon ablation group — 1 dissection of the RA and 1 aneurysm of the right femoral artery (7,4%); in the spiral ablation group — 1 aneurysm and 1 pulsating hematoma of the right femoral artery (9,5%); in the electrophysiological electrode ablation group — 1 dissection of the RA, 1 aneurysm of the right femoral artery (33,4%). **Conclusions.** The use of the spiral multielectrode catheter is associated with the higher number of RF applications, including ablation inside distal branches. The number of RF points depends on the artery tortuosity when performing balloon-based ablation. Manipulations inside the RA using the EP catheter might not be safe.

Key words: renal denervation, ablation, renal arteries

For citation: Vakhrushev AD, Emelyanov IV, Lebedev DS, Alieva AS, Mikhaylov EN. Radiofrequency renal artery denervation: technical issues of different approaches and safety. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):543–551. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-543-551

Введение

В настоящее время распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения РФ составляет около 40% [1]. Попытки хирургического лечения данного заболевания были предприняты в середине XX века, когда Reginald H. Smithwick предложил метод билатеральной люмбодорсальной симпатэктомии и спланхникэктомии с резекцией симпатических ганглиев в нижнегрудном отделе [2].

Однако впоследствии от данного метода в качестве лечения эссенциальной (первичной) АГ отказались ввиду частого развития осложнений со стороны внутренних органов и ортостатической гипотензии, а также в связи с появлением эффективных антигипертензивных препаратов.

Ренальная денервация (РД) (симпатическая денервация почечных артерий (ПА)) — это видоизменение процедуры хирургической неселективной

симпатэктомии, а именно, следуя общей тенденции, переход на малотравматичное, малоинвазивное, органосохраняющее лечение. Процедура РД представляет собой аблацию симпатических нервов с помощью внутрисосудистых многополюсных электродов в области ПА с использованием радиочастотной (РЧ) энергии.

Также РД была предложена в составе комплексного лечения желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий [3–6].

Применяются различные типы катетеров для проведения РД, как неспециализированные электрофизиологические электроды, так и системы, предназначенные именно для РД (баллонные, одноэлектродные управляемые катетеры, спиральные многоконтактные катетеры). Каждый из типов катетеров имеет свои достоинства и ограничения использования ввиду анатомических особенностей ПА.

Цель настоящей работы — описание технических особенностей и осложнений РД при использовании многоконтактных баллонного, спирального катетеров, электрофизиологического аблационного катетера.

Материалы и методы

За период 2016–2019 годов в проспективную базу данных включено 54 пациента, которым на базе научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России выполнены процедуры денервации ПА с использованием одного из трех типов катетеров для РД: 27 процедур с использованием баллонной технологии (Vessix™ Renal Denervation System, Boston Scientific, США), 21 с использованием спирального типа РЧ катетера (Symplicity Spyral™, Medtronic, США) и 6 с использованием электрофизиологического орошаемого электрода (Navistar, Biosense Webster, США). У 50 пациентов РД выполнена в связи с резистентной АГ, у 4 — в связи с наличием рефрактерных к медикаментозной терапии желудочковых тахикардий и неэффективностью или противопоказаниями к катетерной аблации субстрата аритмии. Распределение пациентов в группы применения разных технологий зависело от наличия устройств и расходного материала. Все процедуры были выполнены двумя операторами без предшествующего опыта РД.

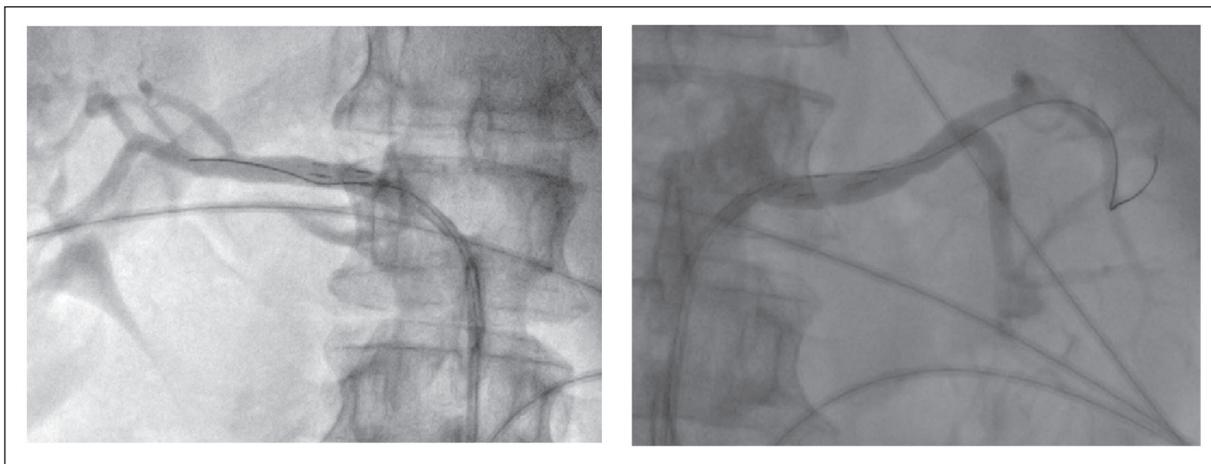
Ренальная денервация баллонным многоконтактным катетером. Основными составляющими данной системы являются баллонный катетер для почечной денервации и РЧ генератор. На дистальной части катетера расположен раздуваемый баллон, на поверхности которого по спирали расположены

биполярные электроды для РЧ аблации. Были использованы катетеры с диаметром баллона 4 мм (4 пары аблационных контактов), 5 и 6 мм (6 пар аблационных контактов), в зависимости от диаметра ПА. Процедура РД с применением данной технологии выглядела следующим образом. Выполнялись пункция и канюляция правой бедренной артерии. Проводилась гепаринизация с поддержанием активированного времени свертывания крови > 250 секунд во время всей процедуры. С помощью ренального проводникового интродьюсера (RND или LIMA, Boston Scientific, США) осуществлялась селективная ангиография ПА. Поскольку инфляция баллона в извитой артерии может сопровождаться ее деформацией и перерастяжением, после первичного контрастирования ПА проводились измерение длины основного ствола артерии и подсчет изгибов ПА и измерялись углы ее изгиба в 2 плоскостях. На основании полученных измерений принималось решение о целевом позиционировании баллона. Далее по проводнику 0.032' (PT², Boston Scientific, США) в каждую ПА поочередно вводится многополюсный баллонный аблационный электрод в сегмент ПА до первой бифуркации. Инфляция баллона проводилась разбавленным контрастным веществом (Оптирей 300, Шеринг, Великобритания) при давлении 1–3 атм. Контроль окклюзии просвета ПА проводился болюсным введением небольшого количества контраста через проводниковый интродьюсер. Перед выполнением РЧ воздействия проводилось обезболивание внутривенным введением фентанила (0,1–0,2 мг). Генератор РЧ энергии обеспечивал контроль контакта электрод-ткань по импедансу на контактах, при отсутствии критериев адекватного контракта соответствующая пара электродов автоматически отключалась. Длительность аппликации составляла 30 с, температура 65–68 °С при мощности до 1 Вт. При достаточной длине ствола ПА выполнялась дополнительная аппликация при более проксимальном позиционировании баллона. После аблации проводилась повторная ангиография артерий. При спазмировании артерии селективно вводился раствор нитроглицерина и верапамила.

На рисунке 1 представлены данные селективной ангиографии правой и левой ПА. После проведения аблации удалялся инструмент, на бедро накладывалась давящая повязка.

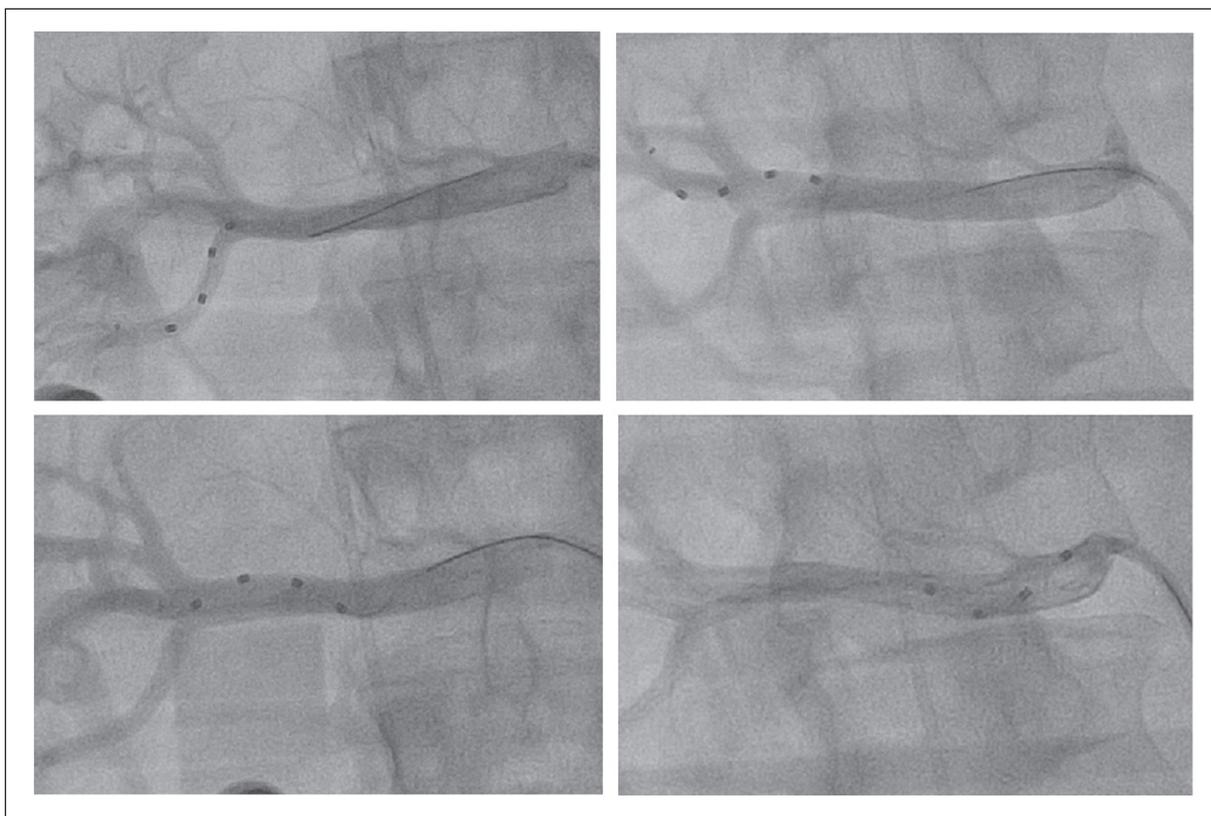
Ренальная денервация спиральным многоконтактным катетером. Доступ к бедренной артерии, канюляция ПА и ангиография проводились по той же методике. Ввиду малого диаметра и конструктивных особенностей, катетер данного типа, в отличие от баллонного типа, позволяет наносить РЧ воздействия в ветвях ПА. Также применение дан-

Рисунок 1. Селективная ангиография правой и левой почечных артерий у одного пациента с установленным баллонным абляционным катетером



Примечание: баллонный катетер установлен в почечных артериях по проводнику. На баллоне видны биполярные электроды для радиочастотной абляции. Слева — левая почечная артерия, справа — правая почечная артерия.

Рисунок 2. Селективная ангиография правой почечной артерии с установленным спиральным абляционным катетером в ветках и основном стволе артерии



Примечание: На электроде видны униполярные электроды. Проводник убран внутрь катетера проксимальнее абляционных контактов для расправления спирали и достижения надежного контакта со стенкой почечной артерии.

ного катетера не ограничено углом изгиба и ходом ПА. Генератор автоматически корректирует подаваемую мощность (около 6 Вт) на основании данных температуры и сопротивления в месте контакта электрод-ткань, длительность воздействия составляла 60 с. Перед РЧ аппликацией в ПА селектив-

но вводился болюс раствора нитроглицерина для профилактики спазма артерии. Пример денервации с применением спирального типа катетера представлен на рисунке 2.

Ренальная денервация с использованием электрофизиологического электрода. Для абляции ис-

пользовался орошаемый навигационный электрод с диаметром окончания 3,5 мм. Подробно процедура была описана ранее [3]. Выполнялось введение электрода в брюшной отдел аорты, после чего электрод поочередно позиционировался в ПА. Выполнялась трехмерная реконструкция ПА и брюшного отдела аорты с использованием системы CARTO 3 (Biosense Webster, США). Затем наносились РЧ воздействия по всей длине основного ствола ПА (дистально — от бифуркации и к устью ПА), отступая > 5 мм от точек предыдущих абляций, воздействия наносились по спирали. Параметры абляции: мощ-

Рисунок 3. Трехмерная электроанатомическая карта брюшного отдела аорты и почечных артерий



Примечание: красные и розовые точки — места нанесения радиочастотных воздействий. Белыми точками обозначены места бифуркации артерии.

ность 10–12 Вт, длительность воздействия в одной точке — 30–60 с (рис. 3).

Послеоперационное ведение пациентов

После удаления инструмента осуществлялась мануальная компрессия места пункции бедренной артерии и по достижении гемостаза накладывалась давящая повязка. Двойная антиагрегантная терапия

клопидогрелом 75 мг и аспирином 100 мг назначалась всем пациентам на 2 месяца, начиная со следующего дня после денервации.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). При выборе статистического критерия для количественных переменных проводилась проверка нормальности распределения с использованием теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении переменных оценивались следующие показатели описательной статистики: среднее арифметическое, стандартное отклонение. Для оценки двух независимых выборок с количественными переменными применялся двухвыборочный t-тест. При распределении данных, отличном от Гауссовского, переменные выражены в виде медианы с 1-м и 3-м квартилями. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. У 50 пациентов денервация ПА проведена в связи с рефрактерной АГ (> 160/90 мм рт. ст.) на фоне терапии как минимум 3 препаратами, включая диуретик. Катетерная денервация ПА для коррекции артериального давления проводилась в рамках клинической апробации метода (протокол, утвержденный Министерством здравоохранения Российской Федерации 2018–12–11).

У 4 пациентов РД проведена как «метод отчаяния» с целью купирования частых эпизодов желудочковых тахикардий, рефрактерных к комбинированной антиаритмической терапии (бета-блокаторы и амиодарон), при неэффективности катетерной абляции аритмогенного субстрата миокарда желудочков или ввиду противопоказаний к ее проведению (тромбоз полостей сердца). Решение о проведении процедуры принималось консилиумом специалистов в каждом конкретном случае. У этих пациентов была проведена РД с помощью электрофизиологического орошаемого электрода ввиду отсутствия специализированного оборудования для РД в тот момент.

Группа баллонной абляции почечных артерий

В двух случаях использовался баллон диаметром 4 мм, в шестнадцати случаях 5 мм и в девяти — 6 мм, всего 27 пациентов.

Преимущественно в связи с риском повреждения извитых артерий инфляция баллона и нанесение РЧ воздействий проводились на участке ствола ПА с прямым ходом сосуда: длина ствола правой

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ БЫЛА ПРОВЕДЕНА ПРОЦЕДУРА РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХ МЕТОДИК

Показатель	Баллонная многоэлектродная биполярная абляция, n = 27	Спиральная многоэлектродная униполярная абляция, n = 21	Монополярная абляция электрофизио- логическим катетером, n = 6
Причина проведения РД	Рефрактерная АГ	Рефрактерная АГ	Рефрактерная АГ (n = 2), рефрактерные желудочковые тахи- аритмии (n = 4)
Возраст, годы	57,4 ± 11,7	49,2 ± 14,3	45,8 ± 10,9
Рост, см	166,4 ± 8,1	168,5 ± 7,2	166 ± 11,9
Масса тела, кг	90,6 ± 16,2	85,2 ± 14,3	82,7 ± 18,1
ИМТ	32,7 ± 4,9	30 ± 4,6	30,5 ± 9,1
Диаметр сосудистого интродьюсера в бедренной артерии	7F	6F	8,5F
Угол изгиба ПА в месте абляции	158 (Q1–152; Q3–165)	Не оценивался	Не оценивался
Количество точек радиочастотных воздействий	13,4 ± 5,5	22,3 ± 9,6	8,7 ± 2,1
Осложнения	Диссекция ПА	1	0
	Аневризма бедренной артерии	1	1
	Пульсирующая гематома	0	1
	Всего	2 (7,4%)	2 (9,5%)

Примечание: РД — ренальная денервация; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ПА — почечные артерии.

ПА — 31,8 ± 11,6 мм, левой ПА — 34,1 ± 8,6 мм; диаметр правой ПА — 4,68 ± 0,5 мм, левой ПА — 4,73 ± 0,7 мм; угол наиболее выраженного изгиба сосуда — 158° (Q1–152; Q3–165). При выраженной извитости артерии проводилась абляция в наименее извитом участке.

Среднее количество точек РЧ абляции на одну артерию составило 6,44 ± 3,5 у одного пациента, среднее количество точек РЧ воздействий в двух ПА — 13,5 ± 5,5. Было выявлено, что количество точек абляции напрямую коррелирует с углом изгиба основного ствола ПА в месте нанесения РЧ воздействия — в артериях с прямым ходом сосуда было нанесено большее количество РЧ воздействий (коэффициент корреляции — 0,82). Так, при угле изгиба артерии более 150° среднее количество точек абляции было больше, а именно 7,18 ± 2,8, а при угле изгиба менее 150° — 5,38 ± 4,47, однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,17).

В данной группе во время оперативного вмешательства были выявлены два осложнения со стороны ПА: один случай линейной диссекции, не потребовавшей хирургической коррекции; один локальный приустевый постабляционный стеноз в области из-

гиба ПА 85°, разрешившийся после селективного введения раствора нитроглицерина. При всех последующих вмешательствах операторы не проводили абляцию в средней части изгиба артерии > 70%.

Также в раннем послеоперационном периоде у одного пациента сформировалась ложная аневризма правой бедренной артерии, не потребовавшая хирургической коррекции.

Группа абляции почечных артерий спиральным катетером

Были проанализированы данные 20 пациентов из 21, поскольку в одном случае во время оперативного вмешательства при проведении селективной ангиографии были выявлены аневризма ствола правой ПА и фибромышечная дисплазия ствола левой ПА, после чего операция была прекращена.

Длина сосуда, в котором проводилась абляция, составляла от 4 до 20 мм, диаметр — от 3 до 8 мм. Среднее количество точек РЧ воздействий в двух ПА — 22,4 ± 9,6, из них 6,14 ± 8,2 в ветвях ПА.

При сравнении с группой баллонной абляции, применение спирального катетера было ассоциировано с большим средним количеством точек РЧ воздействия в ПА (22,3 ± 9,6 против 13,4 ± 5,5, p < 0,001).

Осложнения процедур абляции ПА спиральным катетером: выявлено три случая локального спазма дистальных ветвей ПА, разрешившихся в течение нескольких минут после селективного введения растворов нитроглицерина и верапамила. В одном случае у пациента отмечена ложная аневризма правой бедренной артерии, не потребовавшая хирургического вмешательства. В одном случае отмечено повреждение мелкой ветви правой бедренной артерии с формированием пульсирующей гематомы, что потребовало хирургической коррекции.

Группа абляции электрофизиологическим электродом

Четырем пациентам процедура денервации ПА была проведена в связи с наличием рефрактерных к медикаментозной терапии желудочковых тахикардий. Двоим пациентам — с целью коррекции АГ.

У 5 пациентов была выполнена билатеральная абляция ствола ПА, у одного пациента диаметр левой ПА был малым (3–4 мм) и выполнена денервация только правой ПА. Таким образом, среднее количество аппликаций в ПА составило $8,7 \pm 2,1$ против $13,5 \pm 5,5$ ($p = 0,04$) в группе баллонной абляции и $22,3 \pm 9,6$ ($p < 0,001$) в группе спиральной абляции.

В данной группе были выявлены следующие осложнения: у одного пациента развилась диссекция ствола ПА, было выполнено стентирование данного участка сосуда (рис. 4). Один случай развития ложной аневризмы правой бедренной артерии, разрешившейся консервативно.

Не было выявлено связи между количеством осложнений во всех группах и опытом операторов. Осложнения возникали у обоих операторов (1 против 2, $p > 0,05$), причем как в первых 27 процедурах, так и в последних 27 (1 против 2 осложнений; $p > 0,05$).

Обсуждение

Связь анатомии почечных артерий и количества точек радиочастотных воздействий

Проведение РД с использованием различных технологий имеет свои особенности. Так, при баллонной абляции наиболее важным является оценка диаметра ПА для адекватного выбора размера баллона, а также позиционирование баллона с учетом изгибов артерии. К ограничениям данной технологии относятся следующие: минимальный диаметр ПА, в которой можно проводить абляцию — 4 мм; при значимом различии диаметра правой и левой артерии необходимо использовать баллоны разного диаметра, что значительно удорожает процедуру; невозможность, в большинстве случаев, проводить абляцию в дистальных ветвях ПА.

Использование электрофизиологического катетера имеет ограничение с точки зрения позиционирования в ПА, так как при бедренном доступе ход проксимальной части ПА зачастую направлен вниз. Манипуляции управляемым абляционным катетером при введении в устье ПА могут быть небезопасными, что и привело к диссекции ПА в одном случае.

Наиболее новой технологией является абляция ПА спиральным мягким катетером, который вводится в ПА по проводнику, что значительно снижает риск повреждения ПА. Выбор контактов для РЧ аппликации осуществляется на специальном генераторе. Использование более тонкого и гибкого абляционного электрода позволяет достигнуть дистальных сегментов ветвей ПА. Так, была выявлена статистически значимая разница нанесенных точек РЧ воздействия в группах спиральной и баллонной абляции. Подобная разница количества нанесенных РЧ воздействий обусловлена разницей технологий, используемых при денервации ПА.

Рисунок 4. Левая панель — диссекция проксимального участка почечной артерии после абляции электрофизиологическим катетером. Правая панель — в область диссекции установлен ренальный сосудистый стент



В недавних работах с гистологическим исследованием показано, что наиболее высокая концентрация симпатических нервов наблюдается вокруг стенок дистальных разветвлений ПА. Теоретически, проведение более дистальной аблации (в просвете более мелких артерий почки) должно приводить к более выраженному эффекту снижения симпатической нервной активности [7, 8]. Так, система денервации с использованием спирального типа электрода имеет существенное преимущество в применении.

Безопасность

Так, большая часть осложнений (4 из 6) связана с доступом к бедренной артерии, что может быть связано с диаметром интродьюсера, позиционируемого в бедренную артерию (6–8,5 F). Известно, что использование трансрадиального сосудистого доступа при чрескожных вмешательствах связано с уменьшением осложнений в местах пункции [9]. Однако диаметр и строение катетера системы РД позволяет использовать его только через нижний (бедренный) доступ.

Все процедуры РД были выполнены двумя операторами, у которых не было предшествующего опыта выполнения именно этой процедуры. При этом опыт выполнения чрессосудистых вмешательств у обоих операторов достаточно большой: у одного — 14 лет, у второго — 4 года. Поскольку большинство осложнений отмечалось в местах доступа к бедренной артерии, мы считаем, что влияние опыта выполнения сосудистого доступа было минимальным, причем формирование ложных аневризм бедренной артерии является неспецифическим для данной процедуры, подобные осложнения характерны для всех вмешательств через бедренную артерию [10].

Спазмы, отек сосудистой стенки и тромбозы ПА при аблации были описаны ранее при применении систем РД предыдущих поколений [11]. В экспериментальном исследовании на свиньях было показано, что через 6 месяцев после проведения РД не было выявлено значимых стенозов ПА, гиперплазии гладкомышечного слоя и тромбоза [12]. Также имеются экспериментальные данные, что денервация ПА с использованием орошаемого типа электрода значительно снижает повреждение интимы артерии, но в то же время наблюдается тенденция к снижению повреждения нервных волокон [13]. Однако в нашем исследовании диссекции были выявлены как в группе орошаемой аблации (с использованием электрофизиологического электрода), так и в группе, где аблация выполнялась без орошения (с использованием баллонной технологии).

В исследовании The Reduce HTN: Reinforce было выявлено одно осложнение в проведенной 51 процедуре с применением баллонной системы де-

нервации, связанное с травмой сосудов: развитие стеноза ПА и его прогрессирование от 40 до 85 % через 7 месяцев после вмешательства. Еще два осложнения были связаны с нарастанием почечной недостаточности [14].

Отсутствие повреждений сосудистой стенки ПА в группе с использованием технологии спиральной аблации может быть по причине менее жесткого контакта электрод-ткань, так как при нанесении РЧ воздействия кровотоки в артерии не прекращаются, и перегрева интимы сосуда не происходит, как при использовании баллонного типа катетера, где просвет ПА полностью перекрывается [15].

Ограничения исследования

Данное исследование является одноцентровым, включение пациентов было последовательным, и попадание в группы зависело от наличия технологий в клинике. К ограничениям исследования относятся и относительно небольшой объем выборки, неоднородные группы пациентов. В данной работе не проводился анализ клинических результатов РД, целью исследования являлся анализ внутриоперационных особенностей технологий и их безопасности.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют возможности применения различных систем для денервации ПА. Показано, что применение спирального типа катетера предоставляет больше возможностей для проведения более расширенной денервации сегментов артерии. При использовании баллонной РЧ денервации необходима оценка углов изгиба артерии перед инфляцией баллона.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Грант Министерства образования и науки Российской Федерации МК-2330.2020.7. / This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation МК-2330.2020.7.

Список литературы / References

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YA, Kapustina AV et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia. The results of 2003–2010 federal monitoring. Cardiovasc Ther Prev. 2011;10(1):9–13. In Russian].

2. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953;152(16):1501–1504.
3. Vander MA, Fedotov PA, Lyubimtseva TA, Bortsova MA, Sitnikova MY, Lebedev DS et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(9):587–589.
4. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *J Am Med Assoc.* 2020;323(3):248–255.
5. Bradfield JS, Hayase J, Liu K, Moriarty J, Kee ST, Do D et al. Renal denervation as an adjunctive therapy to cardiac sympathetic denervation for ablation refractory ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 2020;17(2):220–227.
6. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Фальковская А. Ю., Личикаки В. А. и др. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):423–432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432. [Zyubanova IV, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ripp TM, Falkovskaya AY, Lichikaki VA et al. Possible mechanisms of renal denervation long-term cardiac effects. *Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya.* 2019;25(4):423–432. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-423-432. In Russian].
7. Иванов К. Е., Митрофанова Л. Б., Гарькина С. В., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С. Нервные волокна и ганглии почечных артерий у человека: гистологическая характеристика. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520. [Ivanov KE, Mitrofanova LB, Garkina SV, Mikhaylov EN, Lebedev DS. Histological characteristics of human renal artery nerves and neural ganglia. *Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya.* 2018;24(5):515–520. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-515-520. In Russian].
8. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Semke GV, Ripp TM, Falkovskaya AU et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(2):369–375.
9. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention.* 2013;8(11):1242–1251.
10. Schahab N, Kavsur R, Mahn T, Schaefer C, Kania A, Fimmers R et al. Endovascular management of femoral access-site and access-related vascular complications following percutaneous coronary interventions. *PLoS ONE.* 2020;15(3):e0230535.
11. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR, Sudano I, Gaehwiler R, Hellermann JP et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity catheter system and the EnLightN multi-electrode renal denervation catheter. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2141–2148b.
12. Rippy MK, Zarins D, Barman NC, Wu A, Duncan KL, Zarins CK. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(12):1095–1101.
13. Sakakura K, Ladich E, Fuimaono K, Grunewald D, O'Fallon P, Spognardi AM, et al. Comparison of renal artery, soft tissue, and nerve damage after irrigated versus nonirrigated radiofrequency ablation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;8(1):e001720.
14. Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, Radhakrishnan J, Das T, Berk M et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: Randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(4):461–470.
15. Guo X, Zhai F, Nan Q. The temperature field simulation of radiofrequency catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(1):315–321.

Информация об авторах

Вахрушев Александр Дмитриевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: advakhrushev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0116-7753

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: iemelyanov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3176-0606

Лебедев Дмитрий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: lebedevdmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2334-1663

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: asiya.alieva.s@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9845-331X

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; e-mail: evgenymikhaylov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6553-9141

Author information

Aleksandr D. Vakhrushev, MD, Neuromodulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: advakhrushev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0116-7753

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: iemelyanov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3176-0606

Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, Professor, Head, Arrhythmia Department, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: lebedevdmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2334-1663

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Researcher, Department of Non-Infective Disease Epidemiology, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: asiya.alieva.s@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9845-331X

Evgeny N. Mikhaylov, MD, PhD, Head, Neuromodulation Laboratory, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre; e-mail: evgenymikhaylov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6553-9141

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-073:616.12-008.46

Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

А. Ю. Фальковская, В. Ф. Мордовин, Н. И. Рюмшина, С. Е. Пекарский, Т. М. Рипп, М. А. Манукян, И. В. Зюбанова, В. А. Личикаки, Е. С. Ситкова, Т. Е. Суслова, А. М. Гусакова, И. О. Курлов, А. Е. Баев
Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Контактная информация:
Фальковская Алла Юрьевна,
НИИ кардиологии,
Томский НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111А, Томск,
Россия, 634012.
Тел.: 8(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

*Статья поступила в редакцию
20.11.19 и принята к печати 27.04.20.*

Резюме

Цель исследования — оценить отдаленные эффекты ренальной денервации (РД) на характеристику сосудистой стенки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на модели почечных артерий (ПА) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материалы и методы.** В проспективное интервенционное двойное слепое исследование были включены 19 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа ($61,9 \pm 6,8$ года; 6 мужчин; HbA1c $6,6 \pm 1,4$ %; среднесуточное артериальное давление (АД) (систолическое АД / диастолическое АД) $159,5 \pm 18,9 / 82,2 \pm 13,7$ мм рт. ст.). Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторные тесты (определение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)) и МРТ ПА с контрастным усилением гадодиамидом и вычислением индексов усиления (ИУ). Пациенты принимали в среднем 4 (3–6) антигипертензивных препарата. Среднее количество аблаций на пациента составило $13 \pm 1,8$ (от 10 до 16). Больные были инструктированы не менять режим терапии на протяжении исследования. Через год качественные изображения МРТ ПА были доступны для 16 больных. **Результаты.** РД сопровождалась значимым уменьшением средних для обеих сторон ИУ ПА по данным контраст-усиленной МРТ на всем протяжении артерий (от $1,7 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,02$ в стволе ПА; от $1,7 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,2$, $p = 0,04$ в среднем сегменте; от $1,9 \pm 0,4$ до $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,001$ в дистальном сегменте) на фоне выраженного антигипертензивного эффекта (снижение АД-24ч составило $-15,1/-10,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Кроме того, отмечалось существенное уменьшение уровней ФНО- α (от $4,6 \pm 3,8$ до $3,4 \pm 2,5$ пг/мл, $p = 0,03$) и вчСРБ (от $6,5 \pm 3,4$ до $5,9 \pm 3,2$ мг/л, $p = 0,003$). Изменение ИУ ПА напрямую не зависело от степени снижения АД, но было взаимосвязано с уменьшением уровня провоспалительных маркеров — вчСРБ ($R = 0,62$, $p = 0,03$) и ФНО- α ($R = 0,56$, $p = 0,04$). **Заключение.** РД у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, сопровождается уменьшением выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки, степень которого тесно связана с противовоспалительным эффектом вмешательства.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, магнитно-резонансная томография с контрастированием, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, ренальная денервация

Для цитирования: Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Рюмишина Н. И., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Манукян М. А., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Ситкова Е. С., Сулова Т. Е., Гусакова А. М., Курлов И. О., Баев А. Е. Влияние ренальной денервации на МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563

Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect

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

Corresponding author:
Alla Yu. Falkovskaya,
Cardiology Research Institute,
111A, Kievskaya street, Tomsk,
634012 Russia.
Phone: 8(3822)55–82–25.
E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Received 20 November 2019;
accepted 27 April 2020.

Abstract

Objective. The aim of this study was to investigate the long-term effect of renal denervation (RDN) on MRI-characteristics of renal artery (RA) wall in diabetic patients with resistant hypertension (RHTN). **Design and methods.** We included 19 diabetic patients with RHTN (mean age $61,9 \pm 6,8$ years; 6 men; HbA1c $6,6 \pm 1,4\%$; mean blood pressure (BP) 24h $159,5 \pm 18,9 / 82,2 \pm 13,7$ mm Hg) who underwent MRI of the RA before and 12 months after RDN. The measurement of signal intensity (SI) of RA wall based on two-dimensional T1-weighted spin-echo images was done before and after the administration of a gadolinium-based contrast agent. The index of enhancement (IE) was calculated as ratio of SI post-to-precontrast enhancement. All patients underwent ambulatory 24-hour (24h) BP monitoring, lab tests (serum hsC-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)) at baseline and 12-month follow-up. On average, patients were taking 4 (3–6) antihypertensive drugs. The mean number of ablations was $13 \pm 1,8$ (10–16). Patients were instructed not to change the treatment regimen throughout the study. At 12-month follow up MRI of RA was available for 16 patients. **Results.** After RDN there was a significant comparable decrease in IE of RA wall for both sides (IE mean values for right and left sides: from $1,7 \pm 0,4$ to $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,02$ for the main RA; from $1,7 \pm 0,5$ to $1,4 \pm 0,2$, $p = 0,04$ for the middle parts of RA; from $1,9 \pm 0,4$ to $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,001$ for distal branches of RA). In addition, RDN reduced the 24h BP (systolic / diastolic) by $-15,1/-10,0$ mm Hg, $p < 0,001$ as well as reduced the level of TNF- α (from $4,6 \pm 3,8$ to $3,4 \pm 2,5$ pg/ml, $p = 0,03$) and the level of hsCRP (from $6,5 \pm 3,4$ to $5,9 \pm 3,2$ mg/L, $p = 0,003$). There was no direct relation between the IE and BP reduction. At the same time, the change in IE of middle part of RA after RD was directly related to decrease in both hsCRP level ($R = 0,62$, $p = 0,03$) and TNF- α level ($R = 0,56$,

$p = 0,04$). **Conclusions.** The beneficial effect of RDN on the RA wall is associated with the attenuation of systemic subclinical inflammation.

Key words: resistant hypertension, type 2 diabetes mellitus, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography, C-reactive protein, tumor necrosis factor, renal denervation

For citation: Falkovskaya AY, Mordovin VF, Rumshina NI, Pekarskiy SE, Ripp TM, Manukyan MA, Zyubanova IV, Lichikaki VA, Sitkova ES, Suslova TE, Guskova AM, Kurlov IO, Baev AE. Renal denervation may attenuate the severity of MRI-signs of vascular wall damage in diabetic patients with resistant hypertension due to the anti-inflammatory effect. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):552–563. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-552-563

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) характеризуется очень высокой распространенностью и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, что определяет ее важнейшее значение для здравоохранения всего мира [1, 2]. Сочетание АГ с сахарным диабетом (СД) 2-го типа ускоряет поражение органов-мишеней вследствие синергичности негативного влияния на структуру и функцию сосудов [3]. При этом, по данным исследования ЭССЕ-РФ [4], распространенность СД, наличие которого существенно повышает частоту кардиоваскулярных осложнений, в популяции больных АГ составляет 13,8% [5, 6]. Значимая роль в патофизиологии АГ принадлежит хроническому субклиническому воспалению и повышенной продукции провоспалительных цитокинов, что сопровождается структурно-функциональными изменениями почек и сосудов и, в соответствии с теорией А. Гайтона и его коллег, запускает механизмы повышения артериального давления (АД), а также формирует резистентность к антигипертензивной терапии [7]. Согласно современным представлениям, активность субклинического воспаления и продукция цитокинов тесно связаны с активностью симпатической нервной системы [8], которой придается ключевое значение в патогенезе АГ [9]. При этом больные АГ, ассоциированной с СД, имеют максимальную степень симпатической активности по сравнению с пациентами с изолированными формами АГ, СД и здоровыми лицами [10], что может объяснять крайне неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у данной категории больных, особенно в случае развития резистентной АГ (РАГ) [11]. Поэтому подавление симпатической гиперактивации представляется вполне очевидной терапевтической стратегией.

Ренальная денервация (РД) стала перспективным и активно обсуждаемым методом лечения РАГ [12–15], поскольку, помимо снижения симпатического тонуса [16] и АД [17–20], данное вмешательство сопровождается комплексом благоприятных плейотропных [21] и органопротективных эффектов [22], улучшает состояние эндотелиальной функции,

уменьшает сосудистую жесткость [23] и обладает противовоспалительным потенциалом [24].

Стремительное развитие технологий магнитно-резонансной визуализации, свидетелями которого мы стали в последнее десятилетие, позволило не только выявлять ранние изменения сосудистой стенки артерий [25, 26], но и мониторировать вазопротективные эффекты терапии [27]. Используемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) контрастные препараты на основе гадолиния в физиологических условиях присутствуют преимущественно в просвете сосуда, однако могут проникать в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки через механически поврежденный эндотелий, неполноценный эндотелий новообразованных сосудов или расширенных *vasa vasorum* [28]. Поэтому практически любое повреждение сосудистой стенки, включая начальные стадии атерогенеза в отсутствие видимой атеромы будет сопровождаться фиксацией в ней контрастного вещества, интенсивность которого коррелирует с содержанием в крови провоспалительных маркеров [29]. Учитывая высокую информативность МРТ-ангиографии, проведение данного исследования у больных РАГ стало рутинной процедурой, позволяющей исключить симптоматический характер АГ, оценить анатомию почечных артерий (ПА) перед РД и их состояние после вмешательства [30–32]. При этом сочетание магнитно-резонансной ангиографии (МРА) с введением контраста позволяет дополнительно оценить потенциальные вазопротективные эффекты РД в отдаленном периоде, когда репаративные процессы в ответ на локальное повреждающее воздействие радиочастотной энергией уже завершены [33]. Несмотря на это, вопросы, касающиеся возможности РД уменьшать выраженность доклинических МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки, по-прежнему остаются открытыми.

В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что РД у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа, помимо антигипертензивного и противовоспалительного эффектов, может сопровождаться благоприятным влиянием на ранние МРТ-признаки повреждения сосудистой стенки.

Цель исследования — оценить отдаленные эффекты РД на МРТ-характеристики сосудистой стенки на модели ПА у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в рамках проспективного интервенционного исследования, в которое включены 19 из 27 пациентов РАГ, в сочетании с СД 2-го типа (табл. 1), имевшие качественные МРТ-изображения ПА (блок-схема исследования — на рисунке 1, детали протокола опубликованы на сайте ClinicalTrial.gov, регистрационный номер NCT02667912). Через год данные МРТ ПА были доступны для 16 больных.

Исследование проведено по решению Ученого совета в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, одобрено и контролировалось Комитетом по био-медицинской этике при НИИ кардиологии Том-

ского НИМЦ (протокол заседания № 134 от 11 июня 2015 года). До включения в исследование все участники подписали информированное согласие, персональные данные которых остаются строго конфиденциальными.

Критериями РАГ считали АД > 140/90 мм рт. ст., несмотря на не менее чем полугодовой прием 3 и более антигипертензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретик, а также комплекс немедикаментозных мероприятий. Приверженность к терапии оценивали по данным опроса. У всех больных анализировали сопутствующую терапию, способную повлиять на уровень АД (нестероидные противовоспалительные средства (помимо ацетилсалициловой кислоты в низких дозах), симпатомиметики, оральные контрацептивы). Критериями исключения были симптоматический характер АГ, гипертония «белого халата», низкая приверженность к терапии, уровень HbA1c > 10%, беременность, расчетная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², перенесенные

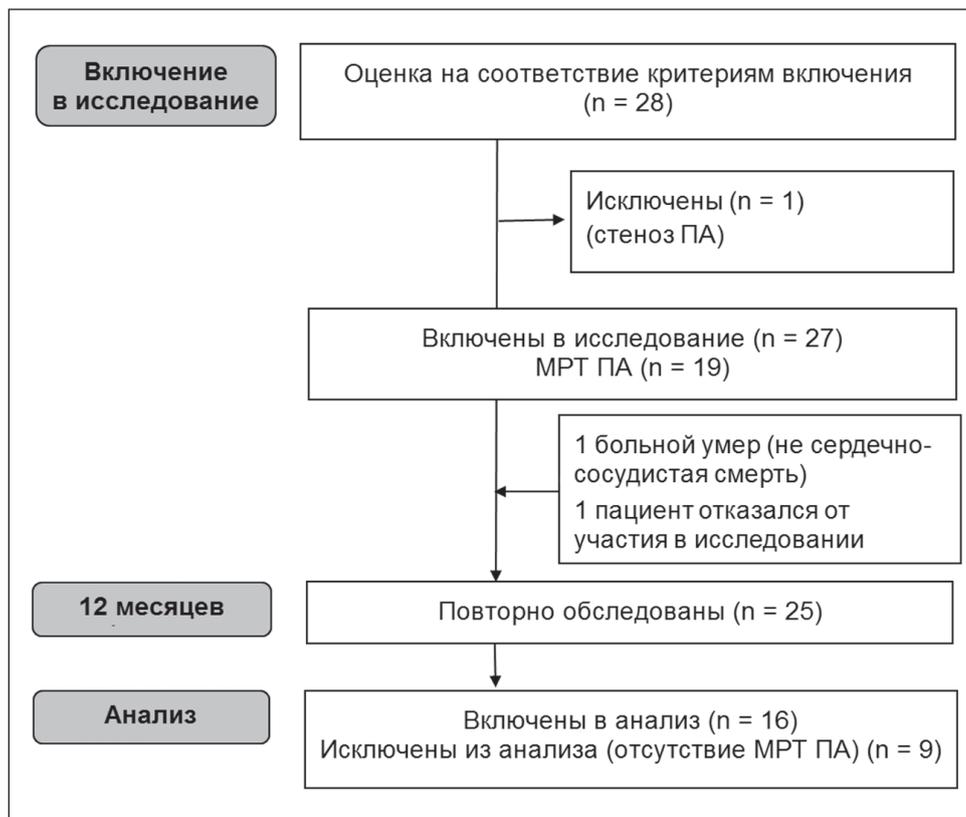
Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ (n = 19)

Показатель	M ± SD, n (%)
Возраст, годы	61,9 ± 6,8
Мужчины, n (%)	6 (32)
Доля пациентов с ИБС, n (%)	13 (69)
Доля пациентов с ожирением, n (%)	16 (84)
Продолжительность АГ, годы	24,8/10,9
Продолжительность СД, годы	6,3 ± 4,5
ИМТ, кг/м ²	35,7 ± 5,4
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	169,7 ± 19,6 / 85,7 ± 14,7
24ч-САД/ДАД, мм рт. ст.	159,5 ± 18,9 / 82,2 ± 13,7
Офисная ЧСС, уд/мин	66,4 ± 12,2
Креатинин крови, мкмоль/л	86,3 ± 23,3
Расчетная СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	71,8 ± 18,1
Базальная гликемия, ммоль/л	8,1 ± 2,3
HbA1c, %	6,6 ± 1,4
Количество антигипертензивных препаратов	4,3 ± 0,9
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ/БРА), n (%)	19 (100%)
Диуретики, n (%)	19 (100)
Бета-блокаторы, n (%)	16 (84)
Антагонисты кальция, n (%)	14 (74)
Верошпирон, n (%)	6 (32)
Другие средства, n (%)	8 (42)
Сахароснижающая терапия, n (%)	19 (100)
Метформин, n (%)	19 (100)
Глибенкламид, n (%)	7 (37)
Инсулинотерапия, n (%)	4 (21)

Примечание: n — число больных; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Рисунок 1. Диаграмма исследования



Примечание: ПА — почечная артерия; МРТ — магнитно-резонансная томография.

менее года назад острые сосудистые осложнения, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса, выраженный периферический атеросклероз, СД 1-го типа, тяжелые сопутствующие заболевания.

Пациенты принимали в среднем 4 антигипертензивных средства (от 3 до 6): 7 больных (25%) использовали тройную комбинацию, терапию четырьмя препаратами получали 8 пациентов (29%), у 10 человек (35%) лечение включало 5 препаратов, а у 3 (11%) — 6 антигипертензивных средств разных групп. Структура антигипертензивной и сахароснижающей терапии представлена в таблице 1. Пациенты были инструктированы не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Всем пациентам исходно и через год после вмешательства проводили общеклиническое обследование с оценкой фармакотерапии, измерение офисного и среднесуточного АД, лабораторные тесты, почечную доплерографию, МРТ почек и ПА с контрастным усилением.

Измерение офисного АД (систолического АД / диастолического АД) выполняли по стандартной методике, амбулаторное мониторирование АД проводили с помощью компьютерной системы АВРМ-04

(Meditech, Венгрия). Для оценки уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) плазмы крови использовали метод ИФА (наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), для измерения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) — наборы Biomerica (Германия). Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания стандартным способом. Функцию почек контролировали по уровню креатинина с расчетом СКФ, согласно формуле СКД-ЕРІ, и суточной экскреции альбумина с мочой (иммунотурбодиметрический метод с использованием полуавтоматического биохимического анализатора FP-900 и стандартных наборов фирмы RANDOX (Англия)).

МРТ почек и ПА выполняли на высокопольном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах. Параметры МРТ визуализации были следующими: время релаксации = 126 мсек, время эхо = 4 мсек, толщина среза = 5 мм, поле зрения = 38 × 45 мм, матрица 256 × 160, расстояние между срезами = 0,6 мм. Для контрастного усиления применяли 0,5 М раствор гадодиамида («Омнискан» производства «Никомед», Норвегия) внутривенно в дозировке 0,2 мл на килограмм массы тела пациента. На рабочей станции с помощью программного обеспечения определяли интенсивность

МРТ-сигнала от стенки артерий на T1-взвешенного спин-эхо изображениях до и после введения контраста. Накопление контраста в стенке ПА оценивали полуколичественным методом с расчетом индексов усиления (ИУ) по отношению постконтрастного T1-изображения к исходному. ИУ измеряли в трех точках — устье, средней и дистальной части ствола ПА. Для исключения стенозов ПА измеряли их диаметр в устье с визуальной оценкой всего ствола артерии.

Оценку внутривисцерального кровотока проводили по стандартной методике.

Для аблации ПА был использован катетер с концевым униполярным электродом Symplicity Flex (Medtronic, Inc., Миннеаполис, Миннесота, США), который вводили в ПА через направляющий катетер. Подготовка и премедикация, а также феморальный доступ и катетеризация ПА проводились стандартно. В группе дистального вмешательства катетер далее последовательно вводился в сегментарные ветви, и в каждой ветви выполнялось 2–4 отдельных точечных воздействия в зависимости от ее диаметра, в соответствии с описанным ранее протоколом [34]. Четыре воздействия выполнялись, если диаметр ветви был 4 мм и более, два воздействия — если диаметр был меньше 4 мм. Количество точек воздействия в сегментарных ветвях основывалось на результатах предварительного ангиографического изучения размеров аблационных повреждений. Аблационное повреждение представляет собой локальную коагуляцию артериальной стенки с инвагинацией в просвет артерии, которое визуализируется на интраоперационных ангиограммах как дефект наполнения приблизительно 3–4 мм в основании. Следовательно, в сосудах диаметром менее 4 мм (окружность 9,4 мм) два поражения на противоположных стенках покрывают приблизительно более 65% окружности, тогда как сама инвагинация значительно уменьшает просвет такой ветви, ограничивая тем самым кровоток и его охлаждающий эффект. Это дополнительно увеличивает размер и круговое покрытие повреждений. Также, для гарантии доста-

точной полноты повреждения нервов в тех случаях, когда в одной или более ветвей было выполнено только 2 аблации, мы дополнительно выполняли не менее двух воздействий в дистальном отделе общего ствола ПА. Таким образом, в группе дистального лечения проводилось в среднем от шести до восьми воздействий с каждой стороны. Традиционную РД проводили в соответствии с инструкцией производителя, начиная с дистального конца общего ствола ПА, после каждого воздействия аблационный катетер смещали проксимально приблизительно на 5 мм и поворачивали по оси (с помощью кольцевого манипулятора на ручке катетера) примерно на 45 градусов. Для обеспечения одинакового количества воздействий между группами в группе традиционной РД также обычно выполняли от шести до восьми воздействий. В дополнительных артериях воздействия проводили только в случае диаметра сосуда более 3 мм. Каждое воздействие было выполнено в автоматическом режиме контроля температуры с порогом температуры электрода 70 °С, максимальной мощностью 8 Вт и продолжительностью 2 минуты. Рандомизацию пациентов 1:1 осуществляли в катетеризационной лаборатории по принципу простой нестратифицированной, рандомизационной последовательности, полученной с помощью компьютерной генерации случайных чисел. Пациентам и исследователям не сообщали об итогах рандомизации в течение всего периода наблюдения. Согласно дизайну исследования, у 13 больных была выполнена стандартная методика РД, у 14 пациентов применили дистальную методику.

За первичную конечную точку эффективности вмешательства принимали снижение ИУ стенки ПА по данным МРТ с контрастным усилением. Вторичными конечными точками эффективности считали снижение среднесуточного систолического АД и уменьшение уровня провоспалительных маркеров (ФНО-альфа и вчСРБ).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСОВ УСИЛЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ СЕГМЕНТАХ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАНДАРТНОЙ И ДИСТАЛЬНОЙ МЕТОДИКЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ (M ± SD)

Показатель	Проксимальная РД (n = 7)	Дистальная РД (n = 9)	p-значение
Ср. Δ ИУ ПА в проксимальном сегменте	-0,31 ± 0,47	-0,24 ± 0,42	0,77
Ср. Δ ИУ ПА в среднем сегменте	-0,26 ± 0,57	-0,36 ± 0,42	0,71
Ср. Δ ИУ ПА в дистальном сегменте	-0,53 ± 0,44	-0,48 ± 0,54	0,78

Примечание: РД — ренальная денервация; Δ ИУ ПА — изменение индекса усиления почечной артерии.

for Windows. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, категориальные переменные — количественно и в процентном отношении. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро–Уилка. Анализ выполнен на основе принципа по намерению лечить (“intention to treat”). Дополнительный анализ для моделирования данных пациентов, не завершивших исследование, не проводили. Различия непрерывных переменных (от исходных до последующих) тестировали с использованием парных t-тестов. Для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона). Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

При анализе первичной конечной точки по данным контраст-усиленной МРА через год после вмешательства имело место значимое снижение ИУ во всех частях ПА (рис. 2). Степень изменения ИУ при стандартной и дистальной методиках значимо не различалась (табл. 2).

РД сопровождалась выраженным антигипертензивным эффектом (рис. 3), который при использовании дистальной методики был существенно выше, чем при стандартном режиме РД.

Согласно анализу лабораторных данных, было отмечено существенное снижение уровня провос-

палительных маркеров: для ФНО- α от $4,6 \pm 3,8$ до $3,4 \pm 2,5$ пг/мл ($p = 0,03$), для уровня СРБ от $6,5 \pm 3,4$ до $5,9 \pm 3,2$ мг/л ($p = 0,003$). Различий между двумя режимами денервации по степени изменения данных показателей не было ($p = 0,46$ для изменения уровня вчСРБ; $p = 0,34$ для ФНО- α).

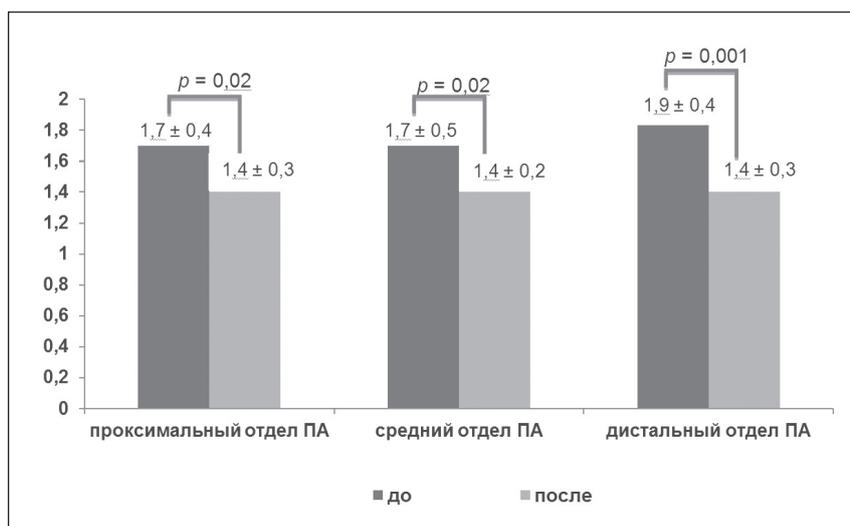
Поскольку изменение ИУ ПА в группе дистальной и стандартной РД не имело существенных отличий, дальнейший поиск возможных взаимосвязей снижения значений ИУ ПА с динамикой клинико-лабораторных и инструментальных показателей проводили в общей группе пациентов. Закономерно, что значимых взаимосвязей изменения ИУ со степенью снижения АД отмечено не было. Вместе с тем уменьшение ИУ в среднем сегменте ПА было взаимосвязано со снижением содержания в крови уровня провоспалительных маркеров ($R = 0,62$, $p = 0,03$ для СРБ; $R = 0,56$, $p = 0,04$ для ФНО- α).

Послеоперационных осложнений вмешательства со стороны ПА по данным визуальной оценки (стеноз, расслоение, перфорация или деформация стенки) выявлено не было. Структурно-функциональное состояние почек, ПА и доплерографические показатели кровотока в ПА значимо не изменились (табл. 3).

Обсуждение

Наше исследование стало первым, оценившим отдаленное влияние РД на структуру сосудистой стенки среднего калибра у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. Согласно нашим данным, снижение ИУ после РД отмечалось во всех частях ПА, независимо от места нанесения абляций. При

Рисунок 2. Изменение индексов усиления стенки почечных артерий по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа через год после ренальной денервации ($M \pm SD$)



Примечание: ПА — почечная артерия.

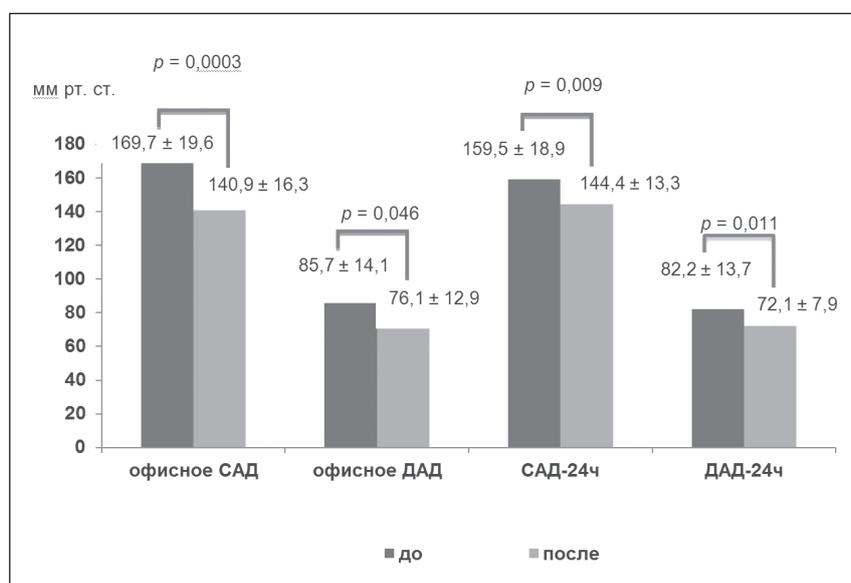
Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК, ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ИСХОДНО И ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Примечание	До (n = 19)	После (n = 16)	p-значение
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71,8 ± 18,1	65,8 ± 16,9	0,33
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/24 ч	44 ± 78	14 ± 10	0,16
V _{ps} в стволе ПА справа/слева, см/с	84,2 ± 15,7 / 86,4 ± 21,3	102,1 ± 34,4 / 89,9 ± 24,0	0,07/0,67
V _d в стволе ПА, см/с	22,4 ± 5,6 / 22,2 ± 7,0	27,3 ± 13,5 / 22,6 ± 10,2	0,18/0,88
RI в стволе ПА справа/слева	0,73 ± 0,06 / 0,74 ± 0,04	0,75 ± 0,06 / 0,76 ± 0,06	0,37/0,46
V _{ps} сегментарных ПА справа/слева	46,8 ± 12,3 / 45,4 ± 10,3	49,0 ± 10,1 / 45,9 ± 11,6	0,56/0,9
V _d в сегментарных ПА, см/с	14,22 ± 4,3 / 13,6 ± 3,7	113,8 ± 4,1 / 4,5 ± 3,7	0,84/0,89
RI в сегментарных ПА справа/слева	0,69 ± 0,09 / 0,69 ± 0,08	0,70 ± 0,05 / 0,70 ± 0,05	0,49/0,78
Объем почки, мл ³ справа/слева	180,9 ± 39,2 / 192,2 ± 46,6	175,8 ± 38,9 / 183,9 ± 43,8	0,67/0,56
Объем коркового вещества, мл ³ справа/слева	68,8 ± 22,3 / 74,1 ± 27,5	60,5 ± 20,9 / 63,7 ± 22,1	0,27/0,24
Объем мозгового вещества, мл ³ справа/слева	115,7 ± 23,1 / 121,9 ± 27,5	117,7 ± 23,4 / 120,2 ± 25,6	0,77/0,83
Диаметр левой ПА, мм	7,4 ± 0,9	7,0 ± 1,1	0,8
Диаметр правой ПА, мм	6,9 ± 0,6	7,0 ± 1,1	0,2

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; V_{ps} — пиковая систолическая скорость; ПА — почечная артерия; V_d — конечная диастолическая скорость; RI — резистивный индекс.

Рисунок 3. Показатели артериального давления по данным «офисного» измерения и амбулаторного мониторинга исходно и через 12 месяцев после ренальной денервации (M ± SD)



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД-24ч — среднесуточное артериальное давление.

этом радиочастотная энергия, безусловно, индуцирует острое локальное повреждение сосудистой стенки с развитием воспаления [32, 35], которое затем может трансформироваться в фиброз. В связи с этим для корректного анализа полученных результатов очень важно понимание технических аспектов процедур выполнения РД и измерения ИУ. Как известно, размер зоны локального радиочастотного воздействия на сосудистую стенку при использовании катетеров Symplicity Flex небольшой и не превышает 3 мм, размер зоны измерения ИУ стенки артерии еще меньше (не более 1 мм). Кроме того, измерение ИУ в нашем исследовании проводили во фронтальной проекции, которая позволяет анализировать лишь верхнюю и нижнюю стенки артерии, тогда как аппликации радиочастотной энергии наносились на все стенки (в том числе переднюю и заднюю, недоступные для визуализации). Следовательно, вероятность того, что зона аблации совпадет с зоной измерения ИУ без четкой навигации, позволяющей сопоставить обе зоны, ничтожно мала. В связи с этим документированное нами изменение ИУ было бы неправильно оценивать как результат локального радиочастотного повреждения сосудистой стенки, и снижение ИУ, скорее всего, носит системный характер, свойственный всем артериям подобного типа. Более того, измерение ИУ через год после вмешательства, когда репаративные процессы после острого воздействия уже завершены [33], также позволяет исключить связь изменения ИУ с повреждающим действием радиочастотной энергии. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу нашей гипотезы о благоприятном влиянии РД на структуру артериальной стенки.

Наше исследование подтвердило высокую антигипертензивную эффективность, документированную в предыдущих исследованиях [15–20]. Кроме того, согласно нашим данным, в отдаленном периоде после РД имело место существенное уменьшение уровня высокочувствительных маркеров системного воспаления, таких как ФНО- α и СРБ, что согласуется с результатами других работ [24, 36]. При этом выявленная нами прямая связь уменьшения ИУ сосудистой стенки со снижением уровня провоспалительных маркеров может, во-первых, свидетельствовать о вовлечении системного воспаления в развитие данного феномена, а во-вторых, служить подтверждением нашей гипотезы о том, что в реализации этого эффекта существенное значение имеет противовоспалительное действие РД. Наши данные о связи снижения уровня цитокинов с уменьшением накопления контраста в сосудистой стенке подтверждаются результатами исследова-

ний таких препаратов, как пиоглитазон, стероидные гормоны и статины, которые, как известно, обладают противовоспалительными свойствами [27]. Учитывая отсутствие видимых атером у обследованных нами пациентов, вполне вероятно, что в основе механизма отсроченного накопления контраста в стенке ПА у этих больных могла быть повышенная проницаемость эндотелиальной выстилки [28] и начальные проявления атеросклероза с неоангиогенезом, уменьшение выраженности которых сопровождалось снижением накопления контрастного вещества. Закономерно, что эти эффекты при подавлении субклинического воспаления должны носить системный характер; вместе с тем вопрос, касающийся возможности использования результатов МРТ ПА с контрастным усилением для оценки системных вазопротективных эффектов РД и их экстраполяции на артерии других бассейнов требует отдельного изучения.

Несмотря на установленную связь гемодинамического стресса с развитием воспалительных процессов в сосудистой стенке и атерогенезом [37], мы не обнаружили прямой зависимости уменьшения ИУ от выраженности антигипертензивного эффекта. Более того, снижение ИУ ПА было одинаковым при разных методиках РД, несмотря на различие по степени снижения АД, которое было установлено и другими учеными [19]. По-видимому, наличие метаболических нарушений у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа определяет более сложные механизмы повреждения стенок сосудов, для которых большое значение имеет сочетанное воздействие гемодинамических и метаболических факторов, что также нуждается в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Наше исследование было ограничено небольшим количеством больных, относительно коротким сроком наблюдения и оценкой приверженности к лечению по данным опроса. Изучение изменений МРТ-характеристик различных сосудистых бассейнов на большем объеме выборки и при более длительном наблюдении, а также оценка клинической значимости снижения воспалительной активности и уменьшения ИУ ПА после РД могут стать предметом будущих исследований.

Заключение

Ренальная денервация у больных РАГ в сочетании с СД сопровождается уменьшением выраженности МРТ-признаков повреждения сосудистой стенки почечных артерий, степень которого тесно связана с противовоспалительным эффектом вмешательства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boyotsov 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 ECCD. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
- Climie RE, van Sloten TT, Bruno R-M, Taddei S, Empana J-P, Stehouwer CDA et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 2019;73(6):1138–1149. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11769
- Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Ротарь О. П. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2018;15(1):56–62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62 [Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Konradi AO, Rotar OP et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56–62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62. In Russian].
- Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):25–32. doi:10.1177/2047487319878371
- Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Крестинин А. В., Стефанова Е. В., Карпов Р. С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоза легочной артерии. Кардиология. 2017;1:37–41. [Vasiltseva OYa, Vorozhtsova IN, Krestinin AV, Stefanova EV, Karpov RS. Effect of main nosological pathology and selected strategy of management on outcome of pulmonary artery thromboembolism. *Kardiologiya = Cardiology*. 2017;1:37–41. doi:10.18565/cardio.2017.1.37-41. In Russian].
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018;215(1):21–33. doi:10.1084/jem.20171773
- Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1177–1200. doi:10.1002/cphy.c130051
- Розанов А. В., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Роль активации симпатической нервной системы в патогенезе артериальной гипертензии и выборе способа лечения артериальной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2018;20(3):88–90 [Rozaonov AV, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. The role of activation of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of arterial hypertension and the choice of a method for the treatment of arterial hypertension *Eurasian Cardiol J*. 2018;20(3):92–94. In Russian].
- Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108(25):3097–3101.
- 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
- Звартау Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458 [Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):450–458. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458. In Russian].
- Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е. Ренальная денервация: обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;5(4):101–109. [Chichkova TJu, Mamchur SE. Renal denervation: a review. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij*. 2016;5(4):101–109. In Russian].
- Рипп Т. М., Мордовин В. Ф. Ренальная денервация, взгляд кардиолога. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;2(13):31–37 [Ripp TM, Mordovin VF. Renal denervation, view of a cardiologist. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;2(13):31–37. In Russian].
- Болотов П. А., Семитко С. П., Климов В. П., Верткина Н. В. Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):40–49. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.40-49 [Bolotov PA, Semitko SP, Klimov VP, Vertkina NV. Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state. *Consilium Medicum*. 2018;20(5):40–49. doi:10.26442/2075-1753_2018.5.40-49. In Russian].
- Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(2):457–464. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194
- Esler M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(2):107–115. doi:10.1016/j.tcm.2014.09.014
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P et al. and the Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9981):1957–1965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5
- Агаева Р. А., Данилов Н. М., Щелкова Г. В., Сагайдак О. В., Григин В. А., Матчин Ю. Г. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018;15(4):34–38. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200077 [Agaeva RA, Danilov NM, Shchelkova GV, Sagaydak OV, Grigin VA, Matchin YuG et al. Radiofrequency renal denervation with mono-electrode and multielectrode device for treatment in patient with uncontrolled hypertension: results of a 6-month follow-up. *Systemic Hypertension*. 2018;15(4):34–38. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200077. In Russian].
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160–2170. doi:10.1016/S0140-6736(17)32281-X/
- Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М. и др. Дополнительные бла-

гоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):107–112. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112. [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Baev AE, Semke GV, Ripp TM et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(2):107–112. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-107-112. In Russian].

22. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Семке Г. В. и др. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):559–567. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567 [Ripp TM, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Ryabova TP, Zlobina MZ, Semke GV et al. Cardioprotective effects of renal denervation in resistant hypertension: efficiency predictors. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):559–567. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-6-559-567. In Russian].

23. Щелкова Г. В., Заирова А. Р., Данилов Н. М., Рогоза А. Н., Чазова И. Е. Локальная артериальная жесткость и вазомоторная функция эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией и влияние на них радиочастотной денервации почечных артерий. Кардиологический вестник. 2017;2:10–13. [Shhelkova GV, Zairova AR, Danilov NM, Rogoza AN, Chazova IE. The local arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension and effect of renal denervation on them. Kardiologicheskij Vestnik. 2017;2:10–13. In Russian].

24. Zaldivia MTK, Rivera J, Hering D, Marusic P, Sata Y, Lim B et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk. Hypertension. 2017;69(2):323–331. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373

25. Maximova AS, Babokin VE, Bukhovets IL, Bobrikova YE, Rogovskaya YV, Lukyanenok PI et al. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis syndrome types and prediction of dissection. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17(1):256. https://doi.org/10.1186/1532-429X-17-S1-P256

26. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, Alves FC, Grist TM, Law M et al. 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives. Adv Ther. 2016;33(1):1–28. doi:10.1007/s12325-015-0275-4

27. Van Hoof Raf HM, Heeneman S, Wildberger JE, Kooi ME. Dynamic contrast-enhanced MRI to study atherosclerotic plaque microvasculature. Curr Atheroscler Rep. 2016;18(6):33. doi:10.1007/s11883-016-0583-4

28. Calcagno C, Ramachandran S, Millon A, Robson PM, Mani V, Fayad Z. Gadolinium-based contrast agents for vessel wall magnetic resonance imaging (MRI) of atherosclerosis. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2013;6(1):11–24. doi:10.1007/s12410-012-9177-x

29. Li Z, Bai Y, Li W, Gao F, Kuang Y, Du L et al. Carotid vulnerable plaques are associated with circulating leukocytes in acute ischemic stroke patients: an clinical study based on contrast-enhanced ultrasound. Scientific Reports. 2018;8(1):8849. doi:10.1038/s41598-018-27260-0

30. Григин В. А., Стукалова О. В., Коробкин А. С., Стразден Е. Ю., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г и др. Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии в выборе кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;4:30–39. [Grigin VA, Stukalova OV, Korobkin AS, Strazden EYu, Danilov NM, Matchin YG et al. Features non-enhanced magnetic

resonance imaging in the selection of candidates for radiofrequency denervation of the renal arteries. Ateroskleroz i Dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2015;4:30–39. In Russian].

31. Рюмшина Н. И., Баев А. Е., Фальковская А. Ю., Усов В. Ю. МР-ангиография в оценке анатомии почечных артерий перед ренальной симпатической денервацией. REJR. 2019;9(3):118–126. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-118-126 [Ryumshina NI, Baev AE, Falkovskaya AYU, Usov WYu. MR-angiography in assessing the anatomy of the renal arteries before renal sympathetic denervation. REJR. 2019;9(3):118–126. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-118-126. In Russian].

32. Рюмшина Н. И., Зюбанова И. В., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Лукьяненко П. И., Вусик Е. А. и др. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в оценке местного воздействия ренальной денервации на стенку почечных артерий. Лучевая диагностика и терапия. 2015;(3):83–89. doi:10.22328/2079-5343-2015-3-83-89 [Ryumshina NI, Zyubanova IV, Baev AE, Mordovin VF, Lukyanenok PI, Vusik EA et al. Use of magnetic resonance imaging with paramagnetic contrast in evaluation of local renal denervation impact on the renal arteries walls. Diagnostic Radiol Radiother. 2015;(3):83–89. doi:10.22328/2079-5343-2015-3-83-89. In Russian].

33. Sanders MF, van Doormaal PJ, Beefink MMA, Bots ML, Fadl Elmula FEM, Habets J et al. on behalf of the European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Renal artery and parenchymal changes after renal denervation: assessment by magnetic resonance angiography. Eur Radiol. 2017;27(9):3934–3941. doi:10.1007/s00330-017-4770-7

34. Pekarskiy S, Baev A, Mordovin V, Semke G, Ripp T, Falkovskaya A et al. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension. J Hypertension. 2017;35(2):369–375. doi:10.1097/HJH.0000000000001160

35. Sakakura K, Tunev S, Yahagi K, O'Brien AJ, Ladich E, Kolodgie FD et al. Comparison of histopathologic analysis following renal sympathetic denervation over multiple time points. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(2):e001813. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001813

36. Lang D, Nahler A, Lambert T, Grund M, Kammler J, Kellermair J et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(11):1173–1179. doi:10.1111/jch.12844

37. Franck G, Even G, Gautier A, Salinas M, Loste A, Procopio E et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. Eur Heart J. 2019;40(11):928–937. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy822

Информация об авторах

Фальковская Алла Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Рюмшина Надежда Игоревна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуля-

ции НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-4008-4021, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru;

Рипп Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Манукян Мушег Айкович — аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: mma@cardio-tomsk.ru;

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru;

Ситкова Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-0988-3642, e-mail: ses@cardio-tomsk.ru;

Суслова Татьяна Евгеньевна — кандидат медицинских наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-9645-6720, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru;

Гусакова Анна Михайловна, кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3147-3025, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru;

Курлов Игорь Олегович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-2511-6491, e-mail: sithov_p@mail.ru;

Баев Андрей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-8163-1618, e-mail: stent111@mail.ru.

Author information

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Victor F. Mordovin, MD, PhD, Head, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Nadegda I. Rumshina, MD, PhD, Researcher, Researcher, Medical Radiologist, Department of Radiology and Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-6158-026X, e-mail: n.rumshina@list.ru;

Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, Leading Research Scientist, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4008-4021, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru;

Tatyana M. Ripp, MD, PhD, Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5898-0361, e-mail: ripp@cardio-tomsk.ru;

Musheg A. Manukyan, Postgraduate Research Student, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: mma@cardio-tomsk.ru;

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru;

Valeria A. Lichikaki, MD, PhD, Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru;

Ekaterina S. Sitkova, MD, PhD, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-0988-3642, e-mail: ses@cardio-tomsk.ru;

Tatyana E. Suslova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9645-6720, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru;

Anna M. Gusakova, PhD, Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3147-3025, e-mail: anna@cardio-tomsk.ru;

Igor O. Kurlov, MD, PhD, Researcher, Department of Interventional Arrhythmology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-2511-6491, e-mail: sithov_p@mail.ru;

Andrey E. Baev, MD, PhD, Interventional Radiologist, Head, Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-8163-1618, e-mail: stent111@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1.379-008.64

Содержание кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа

**Л. Б. Маснавиева, И. В. Кудяева,
О. В. Наумова, Н. П. Чистова**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Ангарск, Россия

Контактная информация:
Маснавиева Людмила Борисовна,
ФГБНУ «Восточно-Сибирский
институт медико-экологических
исследований»,
Микрорайон 12а, д. 3, Ангарск,
Россия, 665827.
Тел.: 8(3955)55–96–63.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
12.02.20 и принята к печати 23.06.20.*

Резюме

Актуальность. Метаболический синдром, сахарный диабет (СД), воздействие ряда производственных факторов сопровождаются увеличением частоты развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности трудоспособного населения. **Цель исследования** состояла в оценке уровней специфических аутоантител (ауто-АТ), отражающих процессы в сосудистом русле у лиц с вибрационной болезнью (ВБ) и СД 2-го типа. Обследованы лица с ВБ (группа I), пациенты с СД 2-го типа (II группа) и пациенты, имеющие ВБ в сочетании с СД 2-го типа (группа III). В сыворотке крови изучено содержание ауто-АТ, отражающих состояние сосудистого русла, методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что более четверти всех обследованных имели повышенные уровни антител (АТ) к белку PAPP-A. Выявленные изменения содержания кардиоспецифических ауто-АТ свидетельствуют о повреждении эндотелия, изменениях в процессах тромбообразования и сосудистом воспалении. Для лиц группы I характерна повышенная встречаемость пониженных уровней АТ к коллагену, синтазе оксида азота, компонентам мембраны тромбоцитов, цитоплазме нейтрофилов и эндотелиоцитов. У пациентов из группы II уровни ауто-АТ к коллагену, синтазе оксида азота, компонентам мембраны тромбоцитов были наиболее высокими, у них же чаще отмечались превышения референтных значений содержания АТ к синтазе оксида азота и коллагену. У обследуемых с коморбидной патологией отмечались отклонения от референтных уровней в сторону как высоких, так и низких значений, аналогичные таковым в группах I и II: повышение доли лиц со сниженной иммунореактивностью АТ к компонентам мембраны тромбоцитов, синтазе оксида азота и с повышенным содержанием ауто-АТ к синтазе оксида азота и коллагену.

Ключевые слова: аутоантитела, вибрационная болезнь, сахарный диабет, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Маснавиева Л. Б., Кудяева И. В., Наумова О. В., Чистова Н. П. Содержание кардиоспецифических аутоантител у лиц с вибрационной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):564–572. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-564-572

Cardiospecific autoantibodies in people with vibration disease and type 2 diabetes mellitus

L. B. Masnavieva, I. V. Kudaeva,
O. V. Naumova, N. P. Chistova
East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research,
Angarsk, Russia

Corresponding author:
Lyudmila B. Masnavieva,
East-Siberian Institute of Medical and
Ecological Research,
3 Mikrorayon 12a, Angarsk, 665827
Russia.
Phone: 8(3955)55-96-63.
E-mail: masnavieva_luda@mail.ru

Received 12 February 2020;
accepted 23 June 2020.

Abstract

Background. Metabolic syndrome and diabetes mellitus (DM), as well as a number of environmental factors increase the risk of cardiovascular diseases, which are the leading causes of mortality among working population. **Objective.** To assess the levels of specific autoantibodies in individuals with vibration disease and type 2 DM. **Design and methods.** People with vibration disease (group I), patients with type 2 DM (group II), and patients with vibration disease and type 2 DM (group III) were examined. The serum level content of autoantibodies related to vascular state was studied using enzyme immunoassay. **Results.** More than a quarter of all examined patients had elevated levels of antibodies to the PAPP-A. The changes in the serum level of cardiospecific autoantibodies indicate endothelial damage, alterations of thrombus formation and vascular inflammation. People with vibration disease showed increased incidence of hypoimmunoreactivity of antibodies to collagen, nitric oxide synthase, platelet membrane components, neutrophil and endotheliocyte cytoplasm. Patients with DM had the highest levels of autoantibodies to collagen, nitric oxide synthase, and platelet membrane components. In these patients, increased level of specific autoantibodies to nitric oxide synthase and collagen were found more common. Patients with comorbid pathology showed similar changes: higher rate of reduced level of antibodies to platelet membrane components, nitric oxide synthase and increased level of autoantibodies to nitric oxide synthase and collagen.

Key words: autoantibodies, vibration disease, diabetes, cardiovascular system

For citation: Masnavieva LB, Kudaeva IV, Naumova OV, Chistova NP. Cardiospecific autoantibodies in people with vibration disease and type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):564-572. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-564-572

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой (СС) системы занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности трудоспособного населения. К факторам риска их развития относятся нарушения липидного обмена проатерогенной направленности, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), курение и другие [1, 2]. Воздействие вибрации также увеличивает вероятность развития СС патологии, посредством формирования эндотелиальной дисфункции, нарушения показателей системного

гемостаза и процессов сосудистого ремоделирования [3, 4]. Наиболее уязвимыми при действии вибрации являются мембраны сосудистого эндотелия, повреждение которых может существенно усугублять нарушение процессов микроциркуляции, транспорта и диффузии кислорода в ткани [5].

Многочисленные исследования доказали, что у больных СД наблюдаются высокая заболеваемость и смертность от СС патологии. Это обусловлено дополнительными факторами риска, такими как гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность,

нарушения в системе гемостаза [6]. Таким образом, как при вибрационной болезни (ВБ), так и при СД происходят изменения в структуре и функционировании эндотелия кровеносных сосудов. Их сочетанное течение может приводить к взаимному отягощению СС патологии и развитию осложнений. Принимая во внимание важную роль нарушений процессов микроциркуляции в развитии ВБ и СД, изучение показателей, отражающих изменения в сосудистом русле, при коморбидной патологии представляет собой актуальную задачу медицины. В качестве маркеров для раннего выявления патологических процессов в СС системе можно рассматривать уровни специфических аутоантител (ауто-АТ) к компонентам эндотелиоцитов и тромбоцитов, молекулам, участвующим в процессах тромбообразования.

Цель исследования состояла в оценке уровней кардиоспецифических ауто-АТ у лиц с ВБ и СД 2-го типа.

Материалы и методы

Исследование было проведено с разрешения локального этического комитета. Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, наличие письменного информированного согласия на обследование, наличие установленного диагноза «ВБ» и/или «СД 2-го типа», возраст 40–66 лет. Критерии исключения — наличие острых и хронических неинфекционных заболеваний в стадии обострения на момент обследования, присутствие в анамнезе онкологических заболеваний, почечной, печеночной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца.

У обследованных пациентов с ВБ установлена 1-я или 2-я степени заболевания, и они получали соответствующую патогенетическую терапию с момента установления заболевания до проведения настоящего обследования (2–7 лет). Также в исследование были включены пациенты, у которых 2–8 лет назад был диагностирован СД 2-го типа. На протяжении этого времени все больные получали лечение сахароснижающими препаратами. Группу I составили 104 пациента с ВБ (в возрасте 53,0 (48,0–57,0) лет), в группу II вошли 74 человека с СД 2-го типа в возрасте 54,0 (50,0–60,0) лет, группа III состояла из 25 мужчин 58,0 (56,0–59,5) лет с коморбидной патологией (ВБ и СД 2-го типа). В первой группе у 7% пациентов диагностирована 1-я степень ВБ, у 58% — 1–2-я степень, у 35% — 2-я степень заболевания, в группе III аналогичные показатели составили 20%, 51% и 29% соответственно. Давность заболевания к моменту обследования равнялась 2–4 годам у 57% обследованных из группы I и 63% — из группы III ($p = 0,59$), 5–7 годам — в 43% и 37% случаев ($p = 0,59$) соот-

ветственно. Содержание глюкозы в венозной крови в группах I–III составило 5,3 (4,9–5,8), 8,5 (7,2–10,2) и 8,1 (6,6–10,0) мм/л соответственно. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в группах II и III соответствовал 7,2 (6,5–8,6)% и 6,8 (6,2–8,3)%. Содержание глюкозы и HbA1c в группах II и III было сопоставимо ($p = 0,46$ и $p = 0,40$ соответственно). Целевые показатели по уровню глюкозы (4–7 мм/л) в группах II и III были достигнуты у 22,6% и 34,8% ($p = 0,24$), HbA1c (7–8%) — у 61,5% и 66,7% ($p = 0,65$) соответственно. Таким образом, группы I и III были сопоставимы по выраженности и давности профессиональной патологии, а группы II и III — по уровню контроля СД.

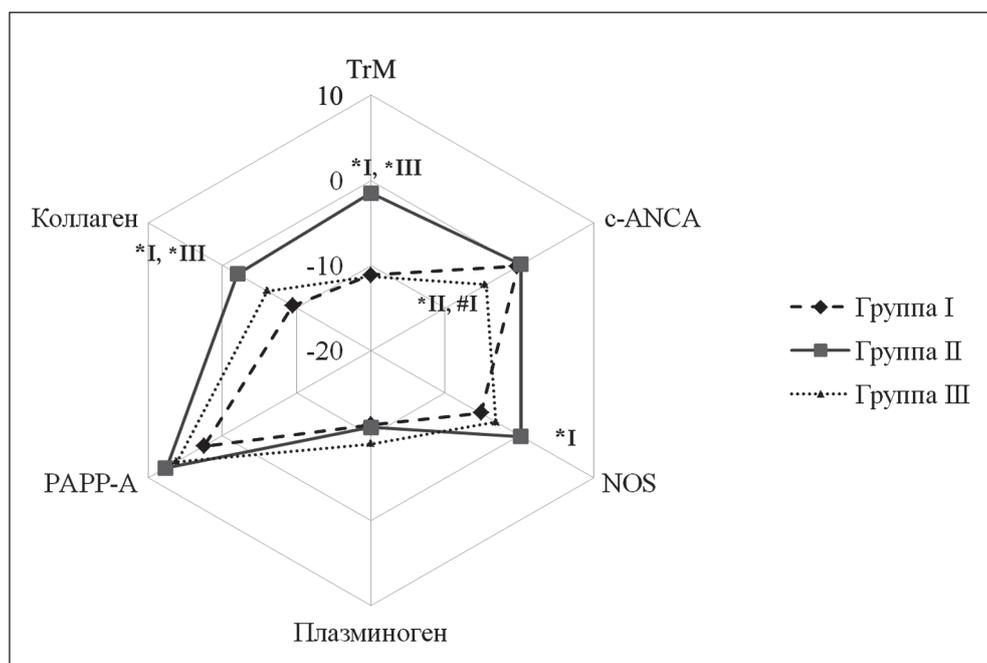
Относительное содержание ауто-АТ к синтазе оксида азота (NOS), компонентам мембраны тромбоцитов (TgM), антигенам цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов (с-ANCA), плазминогену, коллагену и протеину PAP-А определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре ELx800 (BioTek, США) с помощью наборов реагентов ЭЛИ-анкор-Тест (МИЦ «Иммункулус», Россия). Оптимальным содержанием ауто-АТ в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-системы считали диапазон от –20 до +10%. Уровень HbA1c определяли методом капиллярного электрофореза на анализаторе MiniCar (Sebia, Франция).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в программе STATISTICA 6.0. В связи с несоответствием распределения признаков в выборке нормальному (метод Шапиро–Уилка), сравнение количественных показателей выполняли при помощи непараметрических тестов (тест Краскела–Уоллиса и U-критерий Манна–Уитни). Результаты исследований представлены в виде Me (LQ–UQ), где Me — это медиана, LQ и UQ — это 25-й и 75-й процентиля соответственно. Для сравнения частот отклонений изучаемых показателей от референтных уровней применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Частота признака в выборке представлена в виде процентов и доверительного интервала. Степень статистической связи между показателями оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости различий (p) для корреляционного анализа, тестов Краскела–Уоллиса и χ^2 считали равным 0,05, для U-критерия Манна–Уитни его значение с учетом поправки Бонферрони составило 0,017.

Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что уровень ауто-АТ к компонентам мембран тромбоцитов и коллагену у пациен-

Рисунок. Содержание специфических аутоантител в крови пациентов с вибрационной болезнью и сахарным диабетом



Примечание: *I, *II, *III — различия статистически значимы по сравнению с группами I, II и III соответственно, $p < 0,017$; #I — тенденция к различиям по сравнению с группой I, $0,017 < p < 0,033$; TrM — аутоантитела к компонентам мембраны тромбоцитов; c-ANCA — аутоантитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и эндотелиоцитов; NOS — аутоантитела к синтазе оксида азота; плазминоген — аутоантитела к плазминогену; PAPP-A — аутоантитела к белку плазмы, ассоциированному с беременностью; коллаген — аутоантитела к коллагену.

тов группы II был выше, чем в группе I ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) и группе III ($p < 0,001$ и $p = 0,010$) (рис.). У пациентов с сочетанной патологией содержание ауто-АТ c-ANCA было ниже по сравнению с лицами, имеющими только ВБ или только СД ($p = 0,001$ при сравнении групп II и III и $p = 0,020$ для групп I и III). Также установлено, что у лиц с ВБ уровни антител (АТ) к NOS были ниже, чем у пациентов с СД ($p < 0,001$). Таким образом, для группы II были характерны наиболее высокие уровни ауто-АТ TrM, c-ANCA, АТ к NOS и коллагену.

Учитывая, что в норме активность метаболических процессов и апоптоза клеток варьирует в узком диапазоне, а при патологических процессах она сильно изменяется, можно ожидать, что при развитии заболеваний уровень АТ к антигенам собственных органов и тканей, которые принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма, будет отличаться от референтных уровней [7–9]. Поэтому была проведена оценка частоты отклонений уровней АТ от референтных значений в каждой из групп (табл.).

При оценке частоты отклонений уровней ауто-АТ от оптимальных значений было установлено, что в группе пациентов, имеющих только ВБ, чаще, чем в других группах, встречалось пониженное содержание некоторых из изучаемых АТ. Так,

в группе I доля лиц с низкими уровнями АТ TrM, c-ANCA, ауто-АТ к NOS и коллагену была статистически значимо выше по сравнению с группой II ($p = 0,036$, $p = 0,004$, $p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). Для пациентов с СД без сопутствующей профессиональной патологии характерна большая частота повышенного содержания АТ к NOS и коллагену ($p = 0,004$ и $p = 0,058$ соответственно) по сравнению с группой I. У пациентов с коморбидной патологией отмечались изменения частоты отклонений изучаемых показателей от референтного диапазона, сходные с таковыми как у индивидов с ВБ — повышение доли лиц с низкими уровнями АТ TrM и NOS ($p = 0,066$ и $p = 0,065$) по сравнению с группой II, так и у пациентов с СД 2-го типа — увеличение встречаемости повышенного содержания ауто-АТ к NOS и коллагену ($p = 0,027$ и $p = 0,004$) по сравнению с группой I. Следует отметить, что более чем у 20% всех обследованных выявлены повышенные уровни ауто-АТ к белку PAPP-A, доля таковых в группах не различалась и варьировала от 20% до 35%.

Обсуждение

Известно, что повышенные уровни ауто-АТ, которые сопровождают усиление процессов апоптоза, имеют большую клиническую значимость, чем их

**ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ
СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ ОТ РЕФЕРЕНТНЫХ ЗНАЧЕНИЙ**

Показатель, % [доверительный интервал], абсолютные значения	Отклонение от нормы	Группа I	Группа II	Группа III
Ауто-АТ ТгМ	выше	8,6 [3,2–14,1] 89	8,1 [1,9–14,3] 60	8,0 [0,0–18,6] 2
	ниже	17,3 [10,0–24,6] 18	2,7 [0,0–6,4]* 2	12,0 [0,0–24,7]## 3
Ауто-АТ с-ANCA	выше	14,4 [7,7–21,2] 15	14,9 [6,8–23,0] 11	8,0 [0,0–18,6] 2
	ниже	7,7 [2,6–12,8] 8	1,3 [0,0–4,0]* 1	4,0 [0,0–11,7] 1
Ауто-АТ к NOS	выше	3,8 [0,1–7,8] 4	21,6 [12,2–31,0]* 16	16,0 [1,6–30,4]* 4
	ниже	14,4 [7,7–21,2] 15	1,3 [0,0–4,0]* 1	2,0 [0,0–18,6]## 8
Ауто-АТ к плазминогену	выше	6,7 [1,9–11,5] 7	5,4 [0,2–10,6] 4	8,0 [0,0–18,6] 2
	ниже	15,4 [8,4–22,3] 16	20,3 [11,0–29,4] 15	4,0 [0,0–11,7]## 1
Ауто-АТ к РАРР-А	выше	25,0 [16,7–33,3] 26	35,1 [24,3–46,0] 26	20,0 [4,3–35,7] 5
	ниже	1,0 [0,0–2,8] 1	1,3 [0,0–4,0] 1	4,0 [0,0–11,7] 1
Ауто-АТ к коллагену	выше	0,0 [0,0–0,0] 0	14,9 [6,8–23,0]* 11	8,0 [0,0–18,6]* 2
	ниже	16,3 [9,2–23,4] 17	6,8 [1,0–12,5]## 5	8,0 [0,0–18,6] 2

Примечание: *¹ — различия статистически значимы по сравнению с группой I, $p < 0,05$; #¹, ##¹ — тенденция к различиям по сравнению с группами I и II соответственно, $0,050 < p < 0,100$; над чертой представлены % и [доверительный интервал], под чертой — абсолютные величины; ауто-АТ ТгМ — аутоантитела к компонентам мембраны тромбоцитов; ауто-АТ с-ANCA — аутоантитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов; ауто-АТ к NOS — аутоантитела к синтазе оксида азота; ауто-АТ к РАРР-А — аутоантитела к белку плазмы, ассоциированному с беременностью.

сниженное содержание. Тем не менее гипоиммуно-реактивность может быть не только физиологичной. Понижение уровней ауто-АТ может быть обусловлено угнетением их продукции или повышенным связыванием, вызванным избыточным выбросом антиидиотипических АТ, и приводить к ухудшению клиренса органов и систем от продуктов естественного катаболизма, формированию патологии в дальнейшем [9]. Для группы I доля лиц с пониженным содержанием АТ различной специфичности была наибольшей, что может указывать на имеющуюся у них иммуносупрессию. Подтверждением этого предположения могут являться данные об угнетении функциональной активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов у пациентов с ВБ [10].

Поскольку оксид азота (NO) является мощным дилататором, снижение его уровня приводит к усилению вазоконстрикции и может стать одной из

причин возникновения дисфункции эндотелия [11]. Известно, что при воздействии ряда производственных факторов, в том числе вибрации, наблюдаются снижение уровней NO и развитие эндотелиальной дисфункции [4, 12]. Данный факт также подтверждают результаты экспериментальных исследований: воздействие вибрации на крыс приводило к снижению концентрации NO и повышению содержания активных форм кислорода (АФК) в крови, а дисфункция эндотелия аорты, вызванная воздействием вибрации, снималась введением предшественника оксида азота [13, 14]. Причем изменения уровней NO и АФК, обусловленные воздействием вибрации, были более выражены у особей с ожирением [13]. Следует отметить, что для пациентов с СД 1-го и 2-го типов также характерно снижение уровня NO и его метаболитов в крови [15], причиной которого может быть окислительный стресс. АФК, которые

образуются в избытке при окислительном стрессе, угнетают активность эндотелиальной NOS за счет истощения запасов никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) [16]. Кроме того, снижение концентрации медиатора возможно за счет уменьшения его продукции, обусловленного инактивацией синтазы специфическими АТ. Установлено, что у работников алюминиевой промышленности уровень NO находился в обратной зависимости от содержания ауто-АТ к NOS [12]. В связи с этим большая встречаемость повышенного содержания АТ к NOS во II и III группах может быть причиной снижения активности фермента и уровня NO. Таким образом, снижение уровней NO, которое, по данным литературы, характерно как для пациентов с ВБ, так и для лиц с СД, реализуется через различные механизмы. При наличии СД в качестве основной или сопутствующей патологии важную роль в снижении содержания NO может играть уменьшение активности и/или количества NOS, обусловленное гипериммунореактивностью ауто-АТ к ней.

Известно, что к функциям NO относится участие в регуляции агрегации тромбоцитов на эндотелиальной клетке. Он ингибирует данный процесс, уменьшает проникновение и накопление клеток, и воспаление в интиме артерий [17]. Следовательно, при снижении концентрации NO возможна активация процессов тромбообразования. Показано, что повышение продукции ауто-АТ ТгМ может сопровождаться нарушениями свертывания крови. Причем рост их продукции может вызывать противоположные изменения — приводить к избыточному лизису тромбоцитов и явлениям гипокоагуляции или к избыточной агрегации и активации тромбообразования [8, 9]. Доказано, что воздействие вибрации стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, участвующей в процессах тромбо- и атерогенеза, вызывает нарушение функционального состояния эндотелия, что, в свою очередь, вызывает увеличение в крови факторов внутрисосудистого тромбоза (трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фибронектина, молекул адгезии sVCAM-1 и sPECAM-1). Активация указанных выше молекул адгезии способствует вовлечению циркулирующих в крови лейкоцитов в развитие воспалительного процесса, а также стимулирует адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [18, 19]. Так как основной антигенной мишенью для ауто-АТ с-ANCA является лизосомальная протеиназа (PR-3) нейтрофилов, то рост их содержания, который сопровождает процессы повреждения эндотелия и мембран нейтрофилов и опосредуется через продукцию провоспалительных цитокинов, может свидетельствовать о наличии сосудистого воспаления у обследованных пациентов

[20]. Кроме того, для лиц, подвергающихся воздействию вибрации, характерно снижение тромборезистентности эндотелия, которое на фоне повышенной активности тромбоцитов и гиперкоагуляции может вызвать угнетение синтеза NO и других вазоактивных веществ [21]. По данным литературы, при СД также отмечаются нарушения функции тромбоцитов (усиление их агрегации), которые могут быть вызваны повышением содержания активаторов тромбоцитов, обусловленных гипергликемией или снижением уровней NO и простаглицлина [6]. С этим согласуются результаты проведенного корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии слабого влияния уровня HbA1c на содержание АТ ТгМ у пациентов II и III групп ($R = 0,25$, $p < 0,05$). При этом отсутствие межгрупповых различий в частоте повышенных уровней ауто-АТ ТгМ и с-ANCA указывает на отсутствие синергизма на процессы тромбообразования и повреждения нейтрофилов при коморбидном течении ВБ и СД.

Развитие эндотелиальной дисфункции, которое сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов, наблюдается как у пациентов с СД, так и у лиц с профессиональным заболеванием и является первым звеном атеросклеротических изменений сосудов [3, 5, 10, 22, 23]. По данным литературы, при артериальной гипертензии отмечается повышенная экскреция коллагена с мочой, а атеросклероз ассоциирован с повышенным сывороточным содержанием АТ к коллагену, который является главным белковым компонентом межклеточного соединительнотканного матрикса [10, 23, 24]. Установленное нами повышение уровней АТ к коллагену у лиц с СД 2-го типа (группы II и III) может свидетельствовать об активации у них атерогенеза.

Известно, что в развитии ангиопатии у пациентов с СД ключевую роль играет гликозилирование [25]. Гликозилирование белков базальной мембраны, в частности коллагена, приводит к изменению их конфигурации. Вследствие нарушения проницаемости сосудистой стенки во внесосудистом матриксе накапливаются гликозилированные белки, которые воспринимаются организмом как «чужеродные», что вызывает развитие на них иммунной реакции. Было показано, что уровень АТ к коллагену у пациентов с СД 2-го типа без ангиопатии был выше, чем у лиц контрольной группы, при этом при наличии макрососудистых осложнений у больных СД содержание АТ было наибольшим и нарастало в зависимости от выраженности ангиопатии [26]. Изменение структуры коллагена и деструкция его волокон, вызывающие повышение его элиминации специфическими ауто-АТ, способны привести к нестабильности

атеросклеротических бляшек и активации синтеза белка RAPP-A у пациентов с СД.

На развитие атеросклеротических и репаративных процессов у пациентов с ВБ и СД указывает высокая частота повышенных уровней АТ к белку РРАР-А. Известно, что этот белок, являющийся представителем матриксных металлопротеиназ, активно синтезируется в ответ на повреждение тканей при развитии воспалительных реакций и репаративном ангиогенезе. РРАР-А функционально связан с инсулиноподобным фактором роста-1 (IGF-1). При внутрисосудистом повреждении атеросклеротической бляшки фибробласты активно секретируют РРАР-А, который стимулирует высвобождение активного IGF-1 путем расщепления связывающего инсулиноподобного фактора роста-4. IGF-1 усиливает репаративные процессы в сосудистой стенке, оказывая защитное действие [23, 27, 28]. Поскольку при необходимости повышения уровней IGF-1 активируется секреция белка РРАР-А, можно предположить, что выявленные нами повышенные уровни к данному белку являются маркерами воспалительных и репаративных процессов в сосудистой стенке, которые имеются во всех группах обследованных.

Следует отметить, что проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Особенность набора участников исследования, соответствующих критериям исключения, ограничила выборку, исключив лиц, имеющих в анамнезе диагноз «ишемическая болезнь сердца», «инсульт», «инфаркт миокарда». К ограничениям можно отнести и тот факт, что в исследовании были включены лица с ранее установленным диагнозом «СД», получающие лечение, направленное на снижение уровня глюкозы в крови, в связи с чем примерно у четверти пациентов с СД уровни HbA1c находились в пределах референтных уровней, что могло оказать влияние на вариабельность полученных результатов.

Заключение

Выявленные изменения в содержании кардиоспецифических ауто-АТ свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ВБ и СД 2-го типа, включающей в различной степени повреждение эндотелиоцитов, изменения в процессах тромбообразования, воспаление и склеротизацию сосудов в зависимости от нозологической формы. Установлено, что для всех групп обследованных было характерно повышение уровней АТ к белку РРАР-А. Несмотря на то, что для пациентов как с ВБ, так и с СД характерно снижение уровней NO, увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, развитие воспалительных процессов в эндотелии, изменения уровней кардиоспецифических ауто-АТ в группах

I и II оказались не однонаправленными. У лиц с ВБ чаще, чем у пациентов с СД, наблюдалось снижение иммунореактивности АТ к NOS, коллагену, ауто-АТ TrM и с-ANCA. У пациентов, имеющих только СД, уровни ауто-АТ к коллагену, NOS и TrM были наиболее высокими, статистически значимо чаще отмечались превышения референтных значений содержания специфических ауто-АТ к NOS и коллагену. Это может свидетельствовать о значимой роли аутоиммунных процессов в изменении уровней NO и коллагена при развитии эндотелиальной дисфункции у лиц с СД 2-го типа. Для лиц с коморбидной патологией профиль среднegrupповых значений АТ имел промежуточный характер по сравнению с таковым у пациентов, имеющих только СД или ВБ. Это обусловлено тем, что в группе III отмечалась повышенная частота отклонений содержания ауто-АТ от референтных уровней в сторону как высоких, так и низких значений. Для группы III была характерна повышенная частота гипоиммунореактивности АТ TrM и NOS (как в группе I) в сочетании с повышенным содержанием ауто-АТ к NOS и коллагену (как в группе II).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ippoliti F, Canitano N, Businaro R. Stress and obesity as risk factors in cardiovascular diseases: a neuroimmune perspective. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):212–226. doi:10.1007/s11481-012-9432-6
2. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2443–2448. doi:10.1210/jc.2015-1748
3. Бабанов С. А., Бараева Р. А. Актуальность и перспективы оценки биомаркеров эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни и ее сочетании с артериальной гипертензией. Управление качеством медицинской помощи. 2017;(1–2):48–52. [Babanov SA, Baraeva RA. Actuality and prospects of assessment of endothelial dysfunction biomarkers in vibration disease and its combination with arterial hypertension. *Upravlenie Kachestvom Meditsinskoj Pomoshchi = Quality Management of Medical Care.* 2017;(1–2):48–52. In Russian].
4. Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Дробышев В. А., Кузнецова Г. В. Эндотелиально-гемостазиологические предикторы сердечно-сосудистого риска у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. Сибирский медицинский вестник. 2017;(1):5–8. [Shpagina LA, Gerasimenko ON, Drobyshev VA, Kuznetsova GV. Endothelial hemostatic predictors of cardiovascular risk in patients with vibration disease in combination with the arterial hypertension. *Sibirskij Meditsinskij Vestnik = Siberian Medical Bulletin.* 2017;(1):5–8. In Russian].
5. Бараева Р. А., Бабанов С. А. К вопросу об эндотелиальной дисфункции у больных вибрационной болезнью. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015;(10):48–

51. [Baraeva RA, Babanov SA. To the question of endothelial dysfunction in patients with vibration disease. *Vestnik Nevrologii, Psihiatrii i Neirohirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2015;(10):48–51. In Russian].
6. Аметов А. С., Соловьева О. Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии диабетом МВ и метформином. *Сахарный диабет*. 2007;(3):33–39. [Ametov AS, Solovyeva OL. Disorders in the hemostasis system in diabetes mellitus and ways of their correction when the combined therapy is assigned with diabetone MB and megpformin. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2007;(3):33–39. In Russian].
7. Спиридонова Н. В., Басина Е. И., Щукин В. Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2015;17(5–3): 861–67. [Spiridonova N, Basina E, Shchukin V. Natural (physiological) autoantibodies and regulation of homeostasis. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN = News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;17(5–3): 861–867. In Russian].
8. Poletaev AB, Churilov LP, StroeV YI, Agapov MM. Immunophysiology versus immunopathology: natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012;19(3):221–231. doi:10.1016/j.pathophys.2012.07.003
9. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология — естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. М.: Миклош, 2011. 220 с. [Poletaev AB. *Physiological immunology — natural autoantibodies and problems of nanomedicine*. М.: Miklosh, 2011. 220 p. In Russian].
10. Бодиевкова Г. М., Курчевенко С. И. Оценка медиаторов воспаления при воздействии вибрации на рабочих в зависимости от выраженности патологического процесса. *Гигиена и санитария*. 2017;96(5):460–462. [Bodienskova GM, Kurchevenco SI. Assessment of inflammation mediators under exposure to the vibration in employees in dependence on pronouncement of the pathological process. *Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96(5):460–462. In Russian].
11. Opländer C, Volkmar CM, Paunel-Görgülü A, Fritsch T, van Faassen EE, Mürtz M et al. Dermal application of nitric oxide releasing acidified nitrite-containing liniments significantly reduces blood pressure in humans. *Nitric Oxide*. 2012;26(2):132–140. doi:10.1016/j.niox.2012.01.007
12. Кудяева И. В., Маснавиева Л. Б., Дьякович О. А., Бейгель Е. А., Шаяхметов С. Ф., Авраменко К. А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с профессиональной бронхолегочной патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;(1):6–10. [Kudyaeva IV, Masnavieva LB, D'yakovich OA, Beygel' EA, Shayahmetov SF, Avramenko KA. Biochemical markers of endothelial dysfunction and cardiovascular system state in patients with occupational bronchopulmonary diseases. *Medsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(1):6–10. In Russian].
13. Krajnak K, Waugh S, Johnson C, Miller R, Kiedrowski M. Vibration disrupts vascular function in a model of metabolic syndrome. *Ind Health*. 2009;47(5):533–542.
14. Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep*. 2011;34(6):751–757. doi:10.5665/SLEEP.1042
15. Шамансурова З. М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2009;(3):71–74. [Shamansurova ZM. Blood levels of stable nitric oxide metabolites in metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2009;(3):71–74. In Russian].
16. Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р., Анциферов М. Б., Кузнецова Т. В., Кобылянский А. Г. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002;(2):56–62. [Bondarenko ON, Galstyan GR, Anciferov MB, Kuznecova TV, Kobylanskiy AG. The biological role of nitric oxide in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2002;(2):56–62. In Russian].
17. Гайковская Л. Б., Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н., Вавилова Т. В., Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. *Вестник аритмологии*. 2009;(58):52–9. [Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, Vavilova TV, Burbello AT, Shabrov AV. Up to date laboratory markers in assessment of the acute coronary syndrome prognosis and monitoring of therapy. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology*. 2009;(58):52–59. In Russian].
18. Kuznik BI. Cellular and molecular mechanisms of regulation of hemostasis system in norm and pathology. Chita: Express Publishing House. 2010. 240 p.
19. Lukyanov MM, Boytsov SA. Severity of arterial wall as factor of cardiovascular risk. *Heart*. 2010;9(3):156–160.
20. Чучалин А. Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Русский медицинский журнал*. 2001;(21):912–919. [Chuchalin AG. Primary systemic and pulmonary vasculitis. *Russkij Medicinskij Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001;(21):912–919. In Russian].
21. Филимонов С. Н., Захаренков В. В., Панев Н. И., Бурдейн А. В., Данилевская Л. А., Епифанцева Н. Н. Нарушения в системе гемостаза у шахтеров-угольщиков. *Медицина труда и промышленная экология*. 2009;(9):22–25. [Filimonov SN, Zakharenkov VV, Panev NI, Bourdein AV, Danilevskaya LA, Epifantseva NN. Hemostasis disorders in coal miners. *Medsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2009;(9):22–25. In Russian].
22. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (Обзор литературы). *Цитокины и воспаление*. 2007;(3):14–9. [Kulikova AN. The role of inflammation in the development of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2007;(3):14–9. In Russian].
23. Тарасов А. А., Слепухина Е. А., Давыдов С. И., Бочкарева О. И., Гальченко О. Е., Бабаева А. Р. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(4):50–58. [Tarasov AA, Slepukhina EA, Davydov SI, Bochkareva OI, Gal'chenko OE, Babayeva AR. Prognostic value of systemic inflammatory markers in asymptomatic atherosclerosis and coronary heart disease. *Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2015;14(4):50–58. In Russian].
24. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина с и коллагена iv типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560. [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6): 552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560. In Russian].
25. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Космачева Е. Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):114–118. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-114-118. [Petrik GG, Pavlishchuk SA, Kosmacheva ED. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):114–118. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-114-118. In Russian].

26. Захарьина О. А., Тарасов А. А., Безбородова Т. А., Каменева Е. А., Бабаева А. Р. Роль иммунных нарушений в диагностике диабетической ангиопатии. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011;3(31):23–25 [Zaharina OA, Tarasov AA, Bezborodova TA, Kameneva EA, Babaeva AR. Role of immune disorders in the diabetic angiopathy diagnosis. Volgogradskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research. 2011;3(31):23–25. In Russian].

27. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation*. 2004;(110):2260–2265. doi:10.1161/01.CIR.0000144309.87183.FB

28. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin Lab Immunol*. 2003;(52):41–50.

Информация об авторах

Маснавиева Людмила Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: masnavieva_luda@mail.ru;

Кудаева Ирина Валерьевна — заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: kudaeva_irina@mail.ru;

Наумова Ольга Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: angpovolga@mail.ru;

Чистова Надежда Павловна — аспирант ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com.

Author information

Lyudmila B. Masnavieva, Senior Researcher, Laboratory of Immunobiochemical and Molecular-genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: masnavieva_luda@mail.ru;

Irina V. Kudaeva, Deputy Director for Research, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: kudaeva_irina@mail.ru;

Olga V. Naumova, Junior Researcher, Laboratory of Immunobiochemical and Molecular-genetic Studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: angpovolga@mail.ru;

Nadezhda P. Chistova, PhD Student, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com.

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

Роль АТФ и транспортеров ионов Cl^- в регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии в гипоосмотической среде

Л. В. Смаглий, В. С. Гусакова,
А. М. Горянова, Е. А. Голованов,
Е. Е. Чибисов, Ю. Г. Бирулина, С. В. Гусакова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Смаглий Людмила Вячеславовна,
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава
России,
ул. Московский тракт, д. 2,
Томск, Россия, 634050.
E-mail: lud.smagly@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
18.11.19 и принята к печати 02.04.20.

Резюме

Цель исследования — изучить роль хлорного транспорта в АТФ-зависимой регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток легочной артерии (ЛА). **Материалы и методы.** Исследование проводили на деэндоотелизированных кольцевых сегментах ЛА крыс-самцов линии Wistar методом механографии. Сократительные ответы сегментов ЛА вызывали инкубацией в гиперкалиевом растворе (30 мМ KCl), гипоосмотическом растворе (40 мМ NaCl), а также восстановлением осмолярности среды (120 мМ NaCl) после инкубации в гипоосмотической среде. Для исследований Cl^- -транспорта использовали ингибитор Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта (NKCC) буметанид (10 мкМ, предобработка 30 минут), неселективный блокатор Cl^- -каналов SITS (100 мкМ) и блокатор Ca^{2+} -активируемых Cl^- -каналов нифлумовую кислоту (НК, 10 мкМ). **Результаты.** Добавление АТФ (10–500 мкМ) к сегментам, инкубируемым в растворе Кребса (120 мМ NaCl), не оказывало влияния на тонус сосудов, тогда как добавление 500 и 1000 мкМ АТФ приводило к развитию транзиторных сократительных ответов, амплитуда которых уменьшалась в присутствии буметанида, SITS и НК. Помещение сегментов ЛА в гипоосмотическую среду (40 мМ NaCl) вызывало развитие транзиторного сокращения, так же как и последующее восстановление осмолярности среды (120 мМ NaCl). АТФ (500 мкМ) устранял фазу расслабления гипоосмотической стрикции, но полностью подавлял развитие изоосмотической стрикции. Буметанид не влиял на действие АТФ при изоосмотической стрикции, но восстанавливал фазу расслабления гипоосмотической стрикции. SITS и НК устраняли действие АТФ на гипо- и изоосмотическую стрикцию. **Заключение.** Констрикторное действие АТФ на гладкомышечные клетки ЛА связано с активацией трансмембранных механизмов перераспределения Cl^- , в которые вовлечены NKCC и Ca^{2+} -активируемые Cl^- -каналы.

Ключевые слова: легочная артерия, гладкомышечные клетки, Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорт, Cl^- -каналы, АТФ, гипоосмотическое сокращение

Для цитирования: Смаглий Л. В., Гусакова В. С., Горянова А. М., Голованов Е. А., Чибисов Е. Е., Бирулина Ю. Г., Гусакова С. В. Роль АТФ и транспортеров ионов Cl^- в регуляции сократительной активности гладких мышц легочной артерии в гипоосмотической среде. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):573–580. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-573-580

Role of ATP and Cl⁻ transporters in regulation of contractile activity of pulmonary artery smooth muscles in hyposmotic conditions

L. V. Smaglyi, V. S. Gusakova,
A. M. Gorianova, E. A. Golovanov,
E. E. Chibisov, J. G. Birulina, S. V. Gusakova
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Liudmila V. Smaglyi,
Siberian State Medical University,
2 Moskovskii trakt, Tomsk,
634050 Russia.
E-mail: lud.smagly@yandex.ru

Received 18 November 2019;
accepted 2 April 2020.

Abstract

Objective. The role of Cl⁻-transport in ATP-dependent regulation of contractile activity of rat pulmonary artery (PA) smooth muscle cells was studied. **Design and methods.** The study was performed on endothelium-denuded ring segments of the PA of male Wistar rats. Mechanical tension was measured using organ bath technique. Contractions of the PA segments were induced by high-potassium solution (30 mM KCl), hyposmotic solution (40 mM NaCl), as well as restoration of the medium osmolarity (120 mM NaCl) after incubation in hyposmotic solution. Inhibitor of Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransport (NKCC) bumetanide (10 μM, 30 minutes preincubation), non-selective Cl⁻-channel blocker SITS (100 μM) and Ca²⁺-activated Cl⁻ channels blocker niflumic acid (NA, 10 μM) were used to modulate the Cl⁻-transport. **Results.** ATP (10–500 μM) did not affect vascular tone of PA segments incubated in Krebs solution (120 mM NaCl), while 500 and 1000 μM ATP led to the development of transient contractions, the amplitude of which decreased in the presence of bumetanide, SITS and NA. Incubation of PA segments in a hyposmotic medium (40 mM NaCl) caused the development of transient contraction. Subsequent recovery of the medium osmolarity (120 mM NaCl) induced another transient contraction — isosmotic striction. ATP (500 μM) eliminated the relaxation phase of hyposmotic striction, and completely suppressed the development of isosmotic striction. Bumetanide did not affect the action of ATP during isosmotic striction, but restored the relaxation phase of hyposmotic striction. SITS and NA eliminated the effect of ATP on hypo- and isosmotic striction. **Conclusions.** The constrictive effect of ATP on the smooth muscle cells of the PA is associated with the activation of mechanisms of transmembrane Cl⁻-redistribution, in which NKCC and Ca²⁺-activated Cl⁻ channels are involved.

Key words: pulmonary artery, smooth muscle cells, Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransport, Cl⁻-channels, ATP, hyposmotic contraction

For citation: Smaglyi LV, Gusakova VS, Goryanova AM, Golovanov EA, Chibisov EE, Birulina JG, Gusakova SV. Role of ATP and Cl⁻ transporters in regulation of contractile activity of pulmonary artery smooth muscles in hyposmotic conditions. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;25(6):573–580. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-573-580

Введение

Хроническая гипоксия, вызываемая констрикцией сосудов малого круга кровообращения, играет ключевую роль в патогенезе легочной гипертензии, ассоциированной с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией [1, 2]. На изолированных гладкомышечных клетках (ГМК) легочной артерии (ЛА) крысы показано, что гипоксия сопровождается ингибированием потенциал-зависимых K^+ каналов (K_v) и частичной деполяризацией ГМК, вследствие чего повышается тонус легочных сосудов [3]. Наряду с K_v , деполяризацию в ГМК легочных сосудов при гипоксии вызывает активация Ca^{2+} -чувствительных Cl^- -каналов [4]. Показано, что легочная гипертензия связана с увеличением Ca^{2+} -активируемых хлорных токов [5]. Так, у крыс с легочной гипертензией ингибитор кальций-активируемых хлорных каналов нифлумовая кислота снижала выраженность гипертрофических изменений в сосудах и сердце [6, 7]. Помимо Cl^- -каналов, в трансмембранном переносе Cl^- в ГМК участвуют котранспортеры, осуществляющие совместный транспорт Cl^- и катионов Na^+ и K^+ . Показано, что активность Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -котранспорта (NKCC 1) возрастает при первичной гипертензии у мышей, в то время как нокаутирование по гену, кодирующему NKCC 1, приводило к снижению сосудистого тонуса и кровяного давления [8].

Помимо ионных транспортеров, в регуляции тонуса легочных сосудов участвуют сигнальные молекулы, к числу которых относится внеклеточный АТФ. Основными источниками АТФ в кровеносном русле служат эритроциты, эндотелиальные клетки и симпатические нервные окончания [9]. Особую роль играет высвобождение АТФ из эритроцитов при гипоксии, что вносит существенный вклад в повышение его концентрации в кровотоке [10–13]. По данным Sprague и соавторов, повышение концентрации внеклеточного АТФ сопровождается усилением продукции NO эндотелиальными клетками и последующим расслаблением ГМК сосудов [14]. Этот механизм нарушен у пациентов с первичной легочной гипертензией, характеризующейся ростом внутрисосудистого сопротивления в малом круге кровообращения [14].

Взаимодействие АТФ с пуриnergическими рецепторами сопровождается активацией Cl^- токов. Так, Ca^{2+} -зависимые Cl^- -каналы принимают участие в АТФ-зависимой регуляции секреторных клеток эпителия дыхательных путей [15–17], слезных желез [18]. Объем-чувствительные Cl^- -каналы участвуют в регуляции объема астроцитов [19] и гепатоцитов [20]. Транзиторная активация объем-чувствительного Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ котранспорта (NKCC 1) показана в клетках собирательных канальцев почки собак

Madin-Darby [21]. Вклад Cl^- токов в действие АТФ на ГМК легочной артерии практически не изучен.

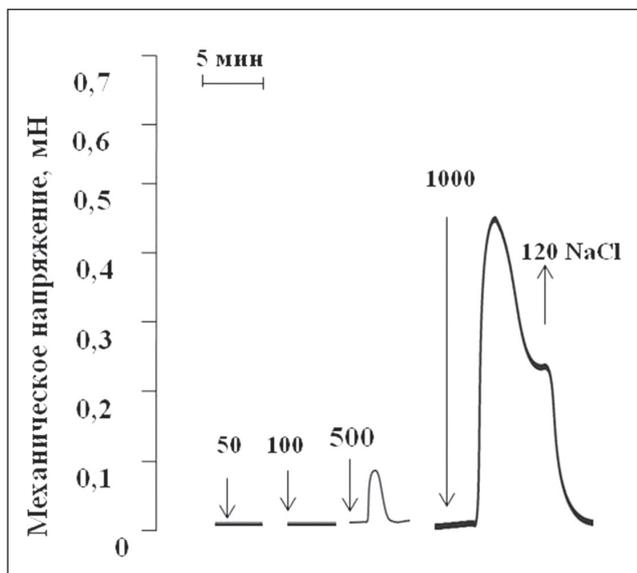
Транспортеры Cl^- и пуриnergические рецепторы являются важными регуляторами объема клеток, что было показано в различных исследованиях [22–25]. В работе X. Z. Sun и соавторов (2014) продемонстрировано набухание ГМК легочных сосудов при легочной гипертензии [26]. С другой стороны, помещение эпителиальных клеток в гипотоническую среду увеличивало высвобождение АТФ из клеток [27–31]. Исходя из приведенных данных, мы предполагаем, что АТФ и Cl^- токи могут вносить вклад в изменение сократительной активности ГМК и тонуса сосудов при набухании клеток.

Цель исследования — изучить вклад транспортеров Cl^- в регуляцию сократительной активности гладкомышечных клеток ЛА пуриnergическими рецепторами в гипоосмотических условиях.

Материалы и методы

Объектом исследования служили изолированные кольцевые сегменты ЛА крыс-самцов линии Wistar (весом 180–250 г) с удаленным эндотелием. ЛА после выделения помещали в раствор Кребса: 120,4 NaCl, 5,9 KCl, 2,5 $CaCl_2$, 1,2 $MgCl_2$, 5,5 глюкозы, 15 $NH_2C(CH_2OH)_3$ [tris(hydroxymethyl)-aminomethane] (pH 7,4; осмолярность 316,4 мосМ). После удаления жировой и соединительной ткани артерию нарезали на кольцевые сегменты шириной 2–3 мм. Чтобы исследовать влияние АТФ на сократительную активность ГМК при набухании клеток и исключить влияние эндотелиальных факторов, эндотелий удаляли непосредственно перед экспериментом, вращая деревянный шпатель в просвете сегмента в течение 1 минуты [32–34]. Далее в экспериментах использовали сегменты, у которых отсутствовала реакция расслабления на добавление ацетилхолина (1–100 мкМ), что свидетельствует об отсутствии функционирующего эндотелия. Для измерения механического напряжения (МН) сегменты ЛА фиксировали в термостатируемых камерах механографической установки Myobath II (WPI, Германия), заполненных раствором Кребса (37 °С, pH = 7,4), и растягивали нагрузкой 500 мг. Через 60 минут инкубации дважды вызывали сокращение сосудистых сегментов гиперкалиевым раствором Кребса, содержащим 15 мМ KCl. Для исследования сократительной активности ГМК при набухании клеток использовали модель, предложенную в данных некоторых работ [35, 36], согласно которой набухание ГМК вызывают путем помещения сосудистых сегментов в раствор Кребса, содержащий 40 мМ NaCl [35, 36]. Ранее в исследованиях с мочевиной, меченной ^{14}C , было показано

Рисунок 1. Влияние АТФ (10–1000 мкМ) на базальный тонус деэндотелизированных сегментов легочной артерии крысы



Примечание: по оси ординат — механическое напряжение (мН); стрелками показано добавление и удаление АТФ (50–1000 мкМ).

набухание клеток, сопровождающееся максимальным вовлечением механизмов перераспределения внутриклеточных осмолитов и регуляции клеточного объема [35, 37]. В предварительных экспериментах измеряли амплитуду гипоосмотической стрикции при модуляции содержания NaCl в растворе Кребса от 70 до 40 мМ. Максимальная амплитуда стрикции наблюдалась в растворе, содержащем 40 мМ NaCl. При использовании раствора, содержащего 40 мМ NaCl, сегменты сохраняли жизнеспособность и полностью восстанавливали нормальную сократительную активность после инкубации в нормальном растворе Кребса (120 NaCl). Амплитуду сократительных ответов на действие АТФ и гипоосмотического раствора рассчитывали в процентах от амплитуды гиперкалиевого сокращения, которое принимали за 100%.

Для исследования транспорта ионов Cl⁻ использовали ингибитор Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ котранспорта (NKCC 1) буметанид (Sigma–Aldrich, США), неселективный блокатор хлорных каналов SITS (Sigma–Aldrich, США), блокатор Ca²⁺-чувствительных Cl⁻-каналов, нифлумовую кислоту (Sigma–Aldrich, США). Матричные растворы буметанида (10 мМ) и SITS (10 мМ) готовили разведением в ДМСО. Концентрации ДМСО, создаваемые в камере при добавлении тестируемых соединений, не оказывали статистически значимого влияния на сократительную активность ГМК ЛА.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 for Windows (Statsoft), используя U-критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и T-критерий Уилкоксона (для зависимых выборок). Данные представлены как «медиана ± квартильный интервал (Q25–Q75)». Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты
1. Влияние АТФ и Cl⁻ транспорта на механическое напряжение сегментов легочной артерии крысы в изоосмотическом растворе

Результаты

Добавление 10–100 мкМ АТФ к сегментам, инкубируемым в нормальном растворе Кребса, не влияло на тонус сегментов. АТФ в концентрации 500 мкМ вызывал развитие транзиторного сократительного ответа амплитудой 3,1 (1,9; 4,0) % ($p < 0,05$, $n = 6$) от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (15 мМ KCl) с последующим снижением МН до исходного уровня.

В ответ на добавление 1000 мкМ АТФ наблюдалось развитие сократительного ответа амплитудой 20,2 (16,9; 28,5) % ($p < 0,05$, $n = 6$) от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (15 мМ KCl) с последующим снижением до 7,6 (0,4; 22,0) % ($p < 0,05$, $n = 6$) (рис. 1). Далее при исследовании базального тонуса сегментов использовали АТФ в концентрации 1000 мкМ.

Предобработка сегментов ЛА в течение 30 минут ингибитором NKCC буметанидом (10 мкМ) статистически значимо снижала амплитуду сократительного ответа на действие 1000 мкМ АТФ до 7,6 (7,5; 8,4) % ($p < 0,05$, $n = 6$) от контрольного сокращения на гиперкалиевый раствор Кребса (30 мМ KCl)

Таблица

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ Cl⁻-КАНАЛОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ СЕГМЕНТОВ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ АТФ (1000 МКМ)

Добавки	Механическое напряжение, %
АТФ (1000 мкМ) (контроль)	20,2 (16,9; 28,5)
+ буметанид (100 мкМ)	7,6 (7,5; 8,4)*
+ SITS (100 мкМ)	10,4 (9,2; 14,5)*
+ нифлумовая кислота (10 мкМ)	5,7 (3,0; 12,0)*

Примечание: * — статистически значимые отличия действия АТФ в присутствии ингибиторов в сравнении с контролем, $p < 0,05$ ($n = 6$).

с последующим снижением до 3,8 (2,3; 4,8) % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Неселективный блокатор хлорных каналов SITS (100 мкМ) и блокатор Ca^{2+} -активируемых хлорных каналов, нифлумовая кислота (10 мкМ) также снижали амплитуду сократительного ответа, вызванного АТФ (1000 мкМ) (табл.).

2. Влияние АТФ и транспортеров Cl^- на сократительную активность гладкомышечных клеток легочной артерии крысы в гипоосмотической среде

Инкубация сегментов ЛА в среде, содержащей 40 мМ NaCl (156,4 мосМ), вызвала развитие транзиторного сокращения амплитудой 69,5 (65,3; 85,4)% и длительностью 32,5 (30,0; 39,0) минут ($n = 11$) от контрольного гиперкалиевого сокращения (15 мМ KCl). АТФ (500 мкМ) не оказывал статистически значимого влияния на амплитуду гипоосмотической стрикции (80,5 (74,9; 86,0) % ($p > 0,05$, $n = 6$), однако подавлял фазу расслабления: в присутствии АТФ гипоосмотическая стрикция приобретала подерживаемый характер (рис. 2А).

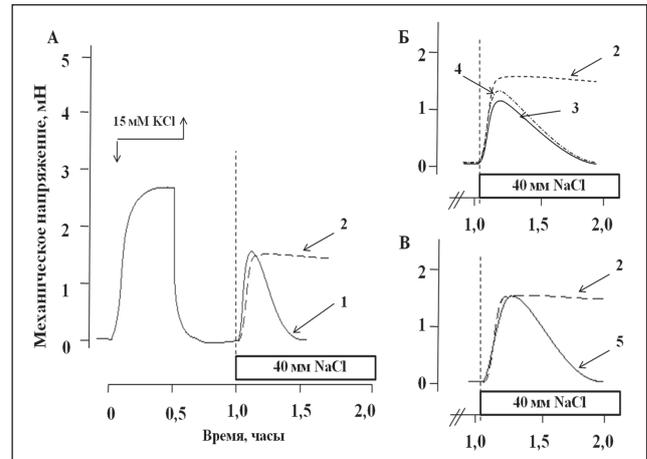
Ингибитор НКСС буметанид (100 мкМ, предобработка 30 минут) не оказывал статистически значимого влияния на амплитуду гипоосмотической стрикции в присутствии АТФ (500 мкМ), однако восстанавливал транзиторный характер сокращения: максимальная амплитуда сокращения составила 72,3 (70,4; 74,1) % ($n = 6$, $p > 0,05$) от контрольного сокращения в гиперкалиевом растворе Кребса (15 мМ KCl) с последующим снижением до 3,3 (1,4; 5,2) % ($n = 6$, $p > 0,05$). Однако длительность сокращения в этих условиях превышала контрольные значения и составила 60,0 (57,2; 61,5) минут ($n = 6$, $p < 0,05$) (рис. 2В).

Ингибитор Cl^- -каналов SITS (100 мкМ, предобработка 30 минут) и ингибитор Ca^{2+} -чувствительных Cl^- -каналов нифлумовая кислота (10 мкМ) статистически значимо снижали амплитуду гипоосмотической стрикции до 52,5 (46,4; 58,2) % ($n = 6$, $p < 0,05$) и 67,2 (65,2; 74,8) % ($n = 6$, $p < 0,05$) соответственно, а также восстанавливали транзиторный характер сокращения, длительность которого превышала контрольные значения и составила 60,0 (56,8; 62,1) минут ($n = 6$, $p < 0,05$) и 60,0 (49,1; 64,5) минут ($n = 6$, $p < 0,05$) (рис. 2Б).

3. Влияние АТФ и Cl^- транспорта на механическое напряжение кольцевых сегментов легочной артерии крысы при изоосмотической стрикции

Замена гипоосмотического раствора (40 мМ NaCl) на нормоосмотический раствор Кребса (120 мМ NaCl) сопровождалась транзиторным сокращением сегментов — изоосмотической стрикцией.

Рисунок 2. Влияние АТФ (500 мкМ) на гипоосмотическую стрикцию, вызванную инкубацией в растворе, содержащем 40 мМ NaCl



Примечание: 1 — гипоосмотическое сокращение в отсутствие АТФ; 2 — гипоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ; 3 — гипоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 100 мкМ SITS; 4 — гипоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 10 мкМ нифлумовой кислоты; 5 — гипоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 100 мкМ буметанида (предобработка 30 минут). Стрелками показаны добавление и удаление растворов. По оси ординат — механическое напряжение (мН), по оси абсцисс — время (часы).

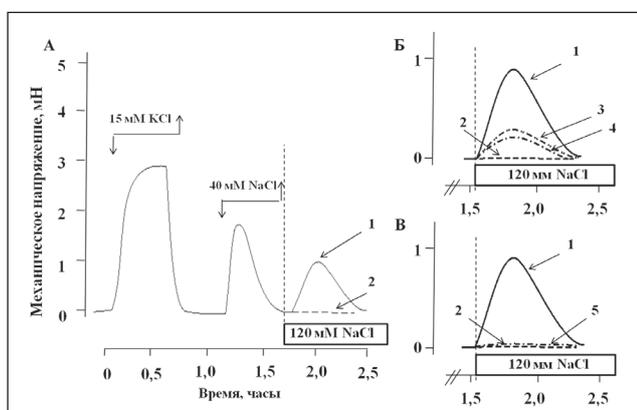
Амплитуда стрикции составила 59,6 (50,7; 67,3) % от контрольного гиперкалиевого (15 мМ KCl) сокращения длительностью 42,5 (35,8; 55,0) минут ($n = 11$). АТФ (500 мкМ) полностью подавлял развитие изоосмотической стрикции (рис. 3А).

Ингибитор НКСС буметанид (100 мкМ) не оказывал статистически значимого влияния на действие АТФ при изоосмотической стрикции (рис. 3В). Однако ингибиторы Cl^- -каналов SITS (100 мкМ) и нифлумовая кислота (10 мкМ) устраняли ингибирующее действие АТФ на изоосмотическую стрикцию: наблюдалось увеличение МН напряжения сегментов до 19,4 (16,8; 21) % и 14,7 (13,2; 16,9) % соответственно. При этом длительность изоосмотической стрикции статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$), амплитуда была ниже таковой в отсутствие АТФ и блокаторов ($n = 6$, $p < 0,05$) (рис. 3Б).

Выводы

Мембраны ГМК артерий содержат пуринаргические рецепторы как группы P_{2X} , так и P_{2Y} . Источником АТФ для этих рецепторов служат (1) окончания нервных волокон, иннервирующих гладкую мышцу сосуда [38, 39], (2) соседние ГМК [40], (3) эндотелиальные клетки [41], (4) эритроциты [13]. Последние служат важным источником АТФ при гипоксии [42]. АТФ, неселективно активируя как

Рисунок 3. Влияние АТФ (500 мкМ) на изоосмотическую стрикцию, вызванную сменой гипоосмотического раствора (40 мМ NaCl) на нормоосмотический (120 мМ NaCl)



Примечание: 1 — изоосмотическое сокращение в отсутствие АТФ и блокаторов; 2 — изоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ; 3 — изоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 100 мкМ SITS; 4 — изоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 10 мкМ нифлумовой кислоты; 5 — изоосмотическое сокращение в присутствии 500 мкМ АТФ и 100 мкМ буметанида (предобработка 30 минут). Стрелками показаны добавление и удаление растворов. По оси ординат — механическое напряжение (мН), по оси абсцисс — время (часы).

P2X, так и P2Y пуриnergические рецепторы, оказывает как констрикторное, так и релаксирующее действие [22, 38, 43]. В артериях системного круга кровообращения эффекты АТФ зависят от целостности эндотелия, тонуса гладкой мышцы. Так, известно, что активация эндотелиальных пуриnergических рецепторов P_{2Y} стимулирует синтез NO и простаглиннов и последующее расслабление сосуда [38, 44]. Действуя на P2X рецепторы ГМК, АТФ активирует входящие Ca²⁺-токи, приводя к сокращению ГМК [38, 44].

В сосудах легочного круга кровообращения АТФ, действуя на фоне тонуса покоя, вызывает констрикцию сосудов, что согласуется с данными [45, 46]. Однако на фоне повышенного тонуса и действия констрикторных факторов АТФ оказывает расслабляющее действие [47, 48]. С другой стороны, при легочной гипертензии на фоне повышения тонуса сосудов наблюдается усиление фильтрации воды из плазмы крови в интерстициальные ткани вследствие повышения гидростатического давления в легочных капиллярах [49, 50] и набухание ГМК, что было подтверждено в опытах [26]. Последнее активирует механизмы регуляторного снижения объема (Regulatory Volume Decrease, RVD), связанного с перераспределением Cl⁻ [51] и сопровождающегося развитием транзиторного сократительного ответа. При исследовании влияния АТФ на гипеоосмотическую стрикцию сегментов ЛА обнаружено, что в присутствии АТФ транзиторный характер стрикции изменялся на поддерживаемый, и данный эффект устранялся в присутствии буметанида и SITS.

Полученные данные позволяют предположить, что в поддержание высокого тонуса ЛА при легочной гипертензии могут быть вовлечены Cl⁻-транспортирующие системы, активация которых приводит к накоплению Ca²⁺ в цитоплазме ГМК, а АТФ дополнительно стимулирует активность Cl⁻-транспортирующих систем при набухании клеток.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке РФФИ (18-44-703008, 18-44-700009, 18-315-00296) и администрации Томской области (договор № 19-27). / The research work is supported by the grant of the Russian Foundation of Fundamental Studies (18-44-703008, 18-44-700009, 18-315-00296) and the administrations of Tomsk region (agreement № 19-27).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J*. 2007;30(2):364–372. doi:10.1183/09031936.00128706
2. Cahill E, Rowan SC, Sands M, Banahan M, Ryan D, Howell K et al. The pathophysiological basis of chronic hypoxic pulmonary hypertension in the mouse: vasoconstrictor and structural mechanisms contribute equally. *Exp Physiol*. 2012;97(6):796–806. doi:10.1113/expphysiol.2012.065474
3. Sweeney M, Jason XJY. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated potassium channels. *Respir Res*. 2000;1(1):40–48. doi:10.1186/rr11
4. Sun H, Xia Y, Paudel O, Yang XR, Sham JS. Chronic hypoxia-induced upregulation of Ca²⁺-activated Cl⁻ channel in pulmonary arterial myocytes: a mechanism contributing to enhanced vasoreactivity. *J Physiol*. 2012;590(15):3507–3521. doi:10.1113/jphysiol.2012.232520
5. Wang K, Chen C, Ma J, Lao J, Pang Y. Contribution of calcium-activated chloride channel to elevated pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension induced by high pulmonary blood flow. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):146–154.
6. Forrest AS, Joyce TC, Huebner ML, Ayon RJ, Wiwchar M, Joyce J et al. Increased TMEM16A-encoded calcium-activated chloride channel activity is associated with pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(12):C 1229–C 1243. doi:10.1152/ajpcell.00044.2012
7. Wang K, Ma J, Pang Y, Lao J, Pan X, Tang Q et al. Niflumic acid attenuated pulmonary artery tone and vascular structural remodeling of pulmonary arterial hypertension induced by high pulmonary blood flow in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(4):383–391. doi:10.1097/FJC.0000000000000291
8. Orlov SN, Koltsova SV, Kapilevich LV, Gusakova SV, Dulin NO. NKCC 1 and NKCC 2: the pathogenetic role of cation-

- chloride cotransporters in hypertension. *Genes Dis.* 2015;2(2):186–196. doi:10.1016/j.gendis.2015.02.007
9. Burnstock G, Ralevic V. Purinergic signaling and blood vessels in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2014;66(1):102–192. doi:10.1124/pr.113.008029
 10. Dietrich HH, Ellsworth ML, Sprague RS, Dacey RG. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(4):H1294–H1298. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1294
 11. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology.* 2008;24:107–116. doi:10.1152/physiol.00038.2008
 12. Locovei S, Wang J, Dahl G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium. *FEBS Lett.* 2006;580(1):239–244. doi:10.1016/j.febslet.2005.12.004
 13. Sprague RS, Ellsworth ML. Erythrocyte derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intracellular communication. *Microcirculation.* 2012;19(5):430–439. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00158.x
 14. Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Lonigro AJ. Participation of cAMP in a signal-transduction pathway relating erythrocyte deformation to ATP release. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(4): C1158–C1164. doi:10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1158
 15. Inglis SK, Olver RE, Wilson SM. Differential effects of UTP and ATP on ion transport in porcine tracheal epithelium. *Br J Pharmacol.* 2000;130(2):367–374. doi:10.1038/sj.bjp.0703324
 16. Paradiso AM, Ribeiro CM, Boucher RC. Polarized signaling via purinoceptors in normal and cystic fibrosis airway epithelia. *J Gen Physiol.* 2001;117(1):53–67. doi:10.1085/jgp.117.1.53
 17. Kunzelmann K, Schreiber R, Cook D. Mechanisms for the inhibition of amiloride-sensitive Na⁺ absorption by extracellular nucleotides in mouse trachea. *Pflugers Arch.* 2002;444(1–2):220–226. doi:10.1007/s00424-002-0796-y
 18. Wong CH, Ko WH. Stimulation of Cl[−] secretion via membrane-restricted Ca²⁺ signaling mediated by P2Y receptors in polarized epithelia. *J Biol Chem.* 2002;277(11):9016–9021. doi:10.1074/jbc.M111917200
 19. Mongin AA, Kimelberg HK. ATP regulates anion channel-mediated organic osmolyte release from cultured rat astrocytes via multiple Ca²⁺-sensitive mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288(1):C204–C213. doi:10.1152/ajpcell.00330.2004
 20. Wang Y, Roman R, Lidofsky SD, Fitz JG. Autocrine signaling through ATP release represents a novel mechanism for cell volume regulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(21):12020–12025. doi:10.1073/pnas.93.21.12020
 21. Akimova OA, Grygorczyk A, Bunday RA, Bourcier N, Gekle M, Insel PA et al. Transient activation and delayed inhibition of Na⁺, K⁺, Cl[−] cotransport in ATP-treated C11-MDCK cells involve distinct P2Y receptor subtypes and signaling mechanisms. *J Biol Chem.* 2006;281(42):31317–31325. doi:10.1074/jbc.m602117200
 22. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev.* 2007;87(2):659–797. doi:10.1152/physrev.00043.2006
 23. Fisher SK, Cheema TA, Foster DJ, Heacock AM. Volume-dependent osmolyte efflux from neuronal tissues: regulation by G-protein-coupled receptors. *J Neurochem.* 2008;106(5):1998–2014. doi:10.1111/j.1471-4159.2008.05510.x
 24. Franco R, Panayiotidis MI, de La Paz LD. Autocrine signaling involved in cell volume regulation: the role of released transmitters and plasma membrane receptors. *J Cell Physiol.* 2008;216(1):14–28. doi:10.1002/jcp.21406
 25. Vazquez-Juarez E, Ramos-Mandujano G, Hernandez-Benitez R, Pasantes-Morales H. On the role of G-protein-coupled receptors in cell volume regulation. *Cell Physiol Biochem.* 2008;21(1–3):1–14. doi:10.1159/000113742
 26. Sun XZ, Tian XY, Wang DW, Li J. Effects of fasudil on hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(7):959–964.
 27. Roman RM, Feranchak AP, Salter KD, Wang Y, Fitz JG. Endogenous ATP release regulates Cl[−] secretion in cultured human and rat biliary epithelial cells. *Am J Physiol.* 1999;276(6):G1391–G1400. doi:10.1152/ajpgi.1999.276.6.G1391
 28. Feranchak AP, Fitz JG, Roman RM. Volume-sensitive purinergic signaling in human hepatocytes. *J Hepatol.* 2000;33(2):174–182. doi:10.1016/s0168-8278(00)80357-8
 29. Sabirov RS, Okada Y. ATP release via anion channels. *Purinergic Signaling.* 2005;1(4):311–328. doi:10.1007/s11302-005-1557-0
 30. Gradilone SA, Masyuk AI, Splinter PL, Banales JM, Huang BQ, Tietz PS et al. Cholangiocyte cilia express TRPV4 and detect changes in luminal tonicity inducing bicarbonate secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(48):19138–19143. doi:10.1073/pnas.0705964104
 31. Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiol Rev.* 2009;89(1):193–277. doi:10.1152/physrev.00037.2007
 32. Bang L, Boesgaard S, Nielsen-Kudsk JE, Vejlstrup NG, Aldershvile J. Nitroglycerin-mediated vasorelaxation is modulated by endothelial calcium-activated potassium channels. *Cardiovasc Res.* 1999;43(3):772–778.
 33. Gao YJ, Lee RMKW. Hydrogen peroxide is an endothelium-dependent contracting factor in rat renal artery. *Br J Pharmacol.* 2005;146(8):1061–1068. doi:10.1038/sj.bjp.0706423
 34. Li JR, Zhao YS, Chang Y, Yang SC, Guo YJ, Ji ES. Fasudil improves endothelial dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia through RhoA/ROCK/NFATc3 pathway. *PLoS ONE.* 2018;13(4): e019560. doi:10.1371/journal.pone.0195604
 35. Anfinogenova YJ, Baskakov MB, Kovalev IV, Kilin AA, Dulin NO, Orlov SN. Cell-volume-dependent vascular smooth muscle contraction: role of Na⁺, K⁺, 2Cl[−] cotransport, intracellular Cl[−] and L-type Ca²⁺ channels. *Pflugers Arch.* 2004;449(1):42–55.
 36. Koltsova SV, Gusakova SV, Anfinogenova YJ, Baskakov MB, Orlov SN. Vascular smooth muscle contraction evoked by cell volume modulation: role of the cytoskeleton network. *Cell Physiol Biochem.* 2008;21(1–3):29–36.
 37. Orlov SN, Resink TJ, Bernhardt J, Buhler FR. Volume-dependent regulation of sodium and potassium fluxes in cultured vascular smooth muscle cells: dependence on medium osmolality and regulation by signalling systems. *J Membrane Biol.* 1992;129(2):199–210.
 38. Burnstock G. Purinergic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;603:1–17. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb37657.x
 39. Inoue T, Kannan MS. Nonadrenergic and noncholinergic excitatory neurotransmission in rat intrapulmonary artery. *Am J Physiol.* 1988;254(6Pt2):H1142–H1144. doi:10.1152/ajpheart.1988.254.6.H1142
 40. Katsuragi T, Tokunaga T, Ogawa S, Soejima O, Sato C, Furukawa T. Existence of ATP-evoked ATP release system in smooth muscles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;259(2):513–518.
 41. Pearson JD, Gordon JL. Vascular endothelial and smooth muscle cells in culture selectively release adenine nucleotides. *Nature.* 1979;281(5730):384–386.
 42. Grygorczyk R, Orlov SN. Effects of hypoxia on erythrocyte membrane properties — implications for intravascular hemolysis and purinergic control of blood flow. *Front Physiol.* 2017;8:1110.

43. Hakim TS, Ferrario L, Freedman JC, Carlin RE, Camporesi EM. Segmental pulmonary vascular responses to ATP in rat lungs: role of nitric oxide. *J Appl Physiol.* 1997;82(3):852–858.

44. Boarder MR, Weisman GA, Turner JT, Wilkinson GF. G-protein-coupled P2purinoceptors: from molecular biology to functional responses. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16(4):133–139. doi:10.1016/S0165-6147(00)89001-X

45. Liu SF, McCormack DG, Evans TW, Barnes PJ. Characterization and distribution of P2-purinoceptor subtypes in rat pulmonary vessels. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;251(3):1204–1210.

46. Liu SF, McCormack DG, Evans TW, Barnes PJ. Evidence for two P2-purinoceptor subtypes in human small pulmonary arteries. *Br J Pharmacol.* 1989;98(3):1014–1020.

47. Neely CF, Haile DM, Cahill BE, Kadowitz PJ. Adenosine and ATP produce vasoconstriction in the feline pulmonary vascular bed by different mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;258(3):753–761.

48. Neely CF, Kadowitz PJ, Lipperton H, Neiman M, Hyman AL. Adenosine does not mediate the pulmonary vasodilator response of adenosine 5'-triphosphate in the feline pulmonary vascular bed. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;250:170–176.

49. Souza R, Amato MBP, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CSV, Schettino GPP et al. Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension. *Crit Care.* 2005;9(2):R132–R138.

50. Rackow EC, Alan Fein I, Leppo J. Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill. *Chest.* 1977;72:709–713. doi:10.1378/chest.72.6.709

51. Perry PB, O'Neill WC. Swelling-activated K fluxes in vascular endothelial cells: volume regulation via K-Cl cotransport and K channels. *Am J Physiol.* 1993;265(3Pt1): C763–C769. doi:10.1152/ajpcell.1993.265.3.C763

Информация об авторах

Смаглий Людмила Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: lud.smagly@yandex.ru;

Гусакова Виктория Сергеевна — ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: ryd4enkoviktoriya@mail.ru;

Горянова Анна Михайловна — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: asulita@mail.ru;

Голованов Егор Александрович — аспирант кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: golovanovbf@yandex.ru;

Чибисов Егор Евгеньевич — ординатор, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: einmatik@mail.ru;

Бирулина Юлия Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: birulina20@yandex.ru;

Гусакова Светлана Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, e-mail: gusakova@yandex.ru.

Author information

Lyudmila V. Smaglyi, MD, PhD, Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: lud.smagly@yandex.ru;

Viktoriya S. Gusakova, MD, Assistant Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: ryd4enkoviktoriya@mail.ru;

Anna M. Gorianova, Postgraduate Student, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: asulita@mail.ru;

Egor A. Golovanov, Postgraduate Student, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: golovanovbf@yandex.ru;

Egor E. Chibisov, Resident, Siberian State Medical University, e-mail: einmatik@mail.ru;

Juliya G. Birulina, MD, PhD, Associate Professor, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: birulina20@yandex.ru;

Svetlana V. Gusakova, MD, PhD, DSc, Head, Biophysics and Functional Diagnostics Department, Siberian State Medical University, e-mail: gusakova@yandex.ru.

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

Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с уровнем артериального давления и функцией сердца у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от видов применяемой терапии

Б. И. Кузник^{1, 2}, Ю. Н. Смоляков^{1, 2}, Е. С. Гусева²,
С. О. Давыдов^{1, 2}, Н. Н. Цыбиков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Чита, Россия

² Инновационная клиника «Академия здоровья»,
Чита, Россия

Контактная информация:

Кузник Борис Ильич,
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России,
ул. Горького, д. 39А, Чита,
Россия, 672090.
Тел.: 8(3022)32–16–23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
30.01.20 и принята к печати 30.06.20.*

Резюме

Цель исследования — выяснить взаимосвязь между вариабельностью сердечного ритма (ВСР), уровнем артериального давления (АД) и функцией сердца у больных гипертонической болезнью (ГБ), находящихся на медикаментозном лечении (ГБ-1) и одновременно регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ-2). **Материалы и методы.** У больных определялось АД и проводилось эхокардиографическое исследование с измерением конечного систолического объема и конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка (ЛЖ), минутного объема (МО), ударного объема (УО) ЛЖ, массы миокарда (ММ) ЛЖ, оценкой индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), систолического укорочения (СУ) и фракции выброса (ФВ). Для оценки характеристик ВСР применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ). Из пульсовой компоненты ФПГ сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов (стандартное отклонение интервалов) и рассчитывались ВСР индикаторы, основными из которых являются: HR — частота сердечных сокращений, LF — мощность в диапазоне низких частот (активность симпатического отдела), HF — мощность в диапазоне высоких частот (активность парасимпатического отдела), LF/HF — общий симпатовагусный баланс, CVI — нелинейный парасимпатический индекс, CSI — нелинейный симпатический индекс. **Результаты.** У больных ГБ-1 имеются отрицательная связь между LF и средним АД. У женщин группы ГБ-2 выявляются положительные взаимосвязи между LF и пульсовым АД, HF — с систолическим и пульсовым давлением. У больных ГБ-1 существуют отрицательная взаимосвязь VLF с МО: у больных группы ГБ-2 имеются положительные корреляции LF с КДО, УО и МО, а также LF/HF с КДО, УО и МО, CSI и CVI с СУ. **Заключение.** У женщин группы ГБ-1 отмечается дисбаланс в деятельности автономной нервной системы (АНС), тогда как деятельность симпатического и парасимпатического отделов АНС у больных группы ГБ-2 строго сбалансирована.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, кинезитерапия, вариабельность сердечного ритма, артериальное давление, деятельность сердца, корреляции

Для цитирования: Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Цыбиков Н. Н. Сравнительный анализ влияния систематических курсов кинезитерапии на взаимосвязи вариабельности сердечного ритма с уровнем кровяного давления и функцией сердца у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):581–589. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-581-589

Correlation between heart rate variability, blood pressure and heart function in patients with essential hypertension depending on the type of therapy

B. I. Kuznik^{1,2}, Y. N. Smolyakov^{1,2}, E. S. Guseva², S. O. Davydov^{1,2}, N. N. Tsybikov¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² Innovative Clinic Academy of Health, Chita, Russia

Corresponding author:

Boris I. Kuznik,
Chita State Medical Academy,
39A Gorkiy street, Chita, 672090 Russia.
Phone: 8(3022)32–16–23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Received 30 January 2020;

accepted 30 June 2020.

Abstract

Objective. To assess the relationship between heart rate variability (HRV), blood pressure (BP) and heart function in patients with essential hypertension (EH) who are undergoing medical treatment (EH-1) and are simultaneously regularly involved in kinesitherapy (EH-2). **Design and methods.** In patients, blood pressure (BP) was measured and echocardiography was performed to determine the end-systolic and end-diastolic volume (ESV and EDV) of the left ventricle (LV), cardiac minute volume (CMV), stroke volume (SV) of the LV, left ventricular myocardial mass (LVM), LVM index (LVMI), post-systolic shortening (PSS), and ejection fraction (EF). To assess the characteristics of HRV, photoplethysmography (PPG) was applied. Information on the variability of the RR intervals was extracted from the pulse component of the PPG signal, and HRV indicators were calculated: HR — heart rate, LF — power in the Low Frequency range (sympathetic activity), HF — power in the High Frequency range (parasympathetic activity), LF/HF — general sympatho-vagal balance, CVI — cardiac vagal index, CSI — cardiac sympathetic index. **Results.** EH-1 patients have a negative relationship between LF and mean BP. In EH-2 women, positive relationships between LF and pulse BP, HF and systolic and pulse pressure were found. In patients with EH-1, there is a negative relationship between VLF and CMV, and CSI with LVMI. In patients with GB-2, there are positive correlations between SDNN and EDV, LF and EDV, SV and CMV, as well as LF/HF with EDV, SV and CMV, CSI and CVI with PSS. **Conclusions.** In women of the EH-1 group, there is an imbalance in the activity of the autonomic nervous system (ANS), while the activity of the sympathetic and parasympathetic sections of the ANS in patients with EH-2 is strictly balanced.

Key words: hypertension, kinesitherapy, heart rate variability, blood pressure, heart activity, correlations

For citation: Kuznik BI, Smolyakov YN, Guseva ES, Davydov SO, Tsybikov NN. Correlation between heart rate variability, blood pressure and heart function in patients with essential hypertension depending on the type of therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(5):581–589. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-581-589

Введение

Нарушение деятельности автономной нервной системы (АНС) является одним из важнейших патофизиологических механизмов, отмечаемых у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Более того, сбои в работе АНС рассматриваются как один из важных факторов возникновения гипертонической болезни (ГБ) [1–3]. Неоспоримо доказано, что у больных ГБ усиливается тонус симпатического отдела АНС [2, 4].

В то же время среди имеющихся неинвазивных способов изучения состояния вегетативной регуляции при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) был выделен простой, неинвазивный метод оценки симпатовагусного баланса — вариабельности сердечного ритма (ВСР). Установлено, что уменьшение общей ВСР является важным прогностическим фактором тяжести течения любых заболеваний ССС, в том числе и ГБ [1, 5]. Следует отметить, что у больных ГБ наблюдаются выраженные расстройства АНС и ее дисбаланс, заключающийся как в увеличении симпатической активности, так и в снижении вагусных влияний [3, 6–8]. В то же время антигипертензивная терапия с достижением целевых значений артериального давления (АД) у больных ГБ, согласно данным ряда авторов [3, 9, 10], часто бывает недостаточной для коррекции признаков вегетативного дисбаланса и существенно не отражается на ВСР.

Многочисленными исследованиями установлено, что существуют тесные связи между различными показателями ВСР, систолическим и диастолическим кровяным давлением, а также деятельностью сердца, регистрируемой с помощью электро- или эхокардиограммы (ЭхоКГ) [9–13]. Вместе с тем в доступной нам литературе мы не встретили ни одной работы, в которой бы в сравнительном аспекте рассматривались вопросы взаимосвязи ВСР с АД и деятельностью сердечной мышцы. Эта взаимосвязь действует по-разному у здоровых людей, больных ГБ, находящихся на медикаментозной (гипотензивной) терапии, и пациентов с ГБ, наряду с медикаментозной терапией принимающих регулярно на протяжении ряда лет курсы умеренной целенаправленной физической нагрузки (кинезитерапии). Этому вопросу посвящается наше исследование.

Цель исследования — выяснить взаимосвязь между ВСР, уровнем АД и функцией сердца у больных ГБ, находящихся на медикаментозном лечении (ГБ-1) и одновременно регулярно занимающихся кинезитерапией (ГБ-2).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 102 женщины. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года, и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Все больные ГБ были разделены на 2 группы. В группу ГБ-1 вошли 37 женщин с АГ II стадии, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил $57,8 \pm 4,3$ года, а индекс массы тела (ИМТ) $28,6 \pm 4,4$ кг/м². Больные группы ГБ-1 получали лечение в виде монотерапии или комбинации двух антигипертензивных препаратов. В группу ГБ-2 вошли 35 женщин (возраст $56,7 \pm 4,1$ года; ИМТ $28,2 \pm 4,3$ кг/м²) с АГ II стадии, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Женщины этой группы также получали терапию одним или двумя антигипертензивными препаратами и регулярно проходили на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. В качестве медикаментозного лечения пациенткам обеих групп были назначены бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, при этом количество женщин, получающих бета-блокаторы, было сопоставимо в обеих группах. Длительность заболевания в среднем в 1-й и 2-й группах составляла 6–7 лет. Курс кинезитерапии назначался строго индивидуально, продолжался полтора месяца, упражнения осуществлялись с использованием линейки кардиотренажеров (беговая дорожка, велотренажер, эллипс), а также тренажеров блочно-рычаговой системы. Занятия проходили 3–4 раза в неделю и длились в зависимости от состояния пациента от одного до полутора часов. За это время расход энергии составлял от 200 до 300 КК.

Сопутствующих заболеваний как в группе ГБ-1, так и в группе ГБ-2 не было.

У всех больных неоднократно определялось кровяное давление по методу Короткова и высчитывались средние величины. К моменту исследования у 31 больной, находящейся на медикаментозной терапии (ГБ-1), был достигнут целевой уровень АД, у 6 показатели АД были выше, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. В конечном итоге в этой группе больных АД

составляло $135,7 \pm 11,5 / 79,4 \pm 9,3$ мм рт. ст. Среди женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-2), коррекция АД потребовалась лишь 1 больной. В группе ГБ-2 АД в среднем соответствовало $127,5 \pm 9,2 / 76,9 \pm 6,8$ мм рт. ст. Кроме того, всем женщинам проведено ЭхоКГ-исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате “Vivid-9” (General Electric, США) с определением комплекса параметров: конечный систолический объем и конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ), минутный объем сердца (МО), ударный объем (УО) ЛЖ, масса миокарда (ММ) ЛЖ, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), систолическое укорочение (СУ), фракция выброса (ФВ).

Для оценки характеристик ВСР применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ) [14]. Из пульсовой компоненты ФПГ-сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов и рассчитывались ВСР индикаторы [15]. Измерения производились в течение 3 минут. Использованы следующие временные показатели: HR (Heart Rate) — частота сердечных сокращений (ЧСС) [уд/мин]; SDRR (Standard Deviation of RR intervals) — стандартное отклонение всех интервалов RR [мсек] (отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность); RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей RR интервалов [мсек] (относится к изменениям в краткосрочном периоде и отражает отклонения в тоне автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными).

Частотный анализ представлен индексами: LF — мощность в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц) [мсек²] обусловлена активностью симпатического отдела и отражает время задержки барорефлекторной петли; HF — мощность в диапазоне высоких частот (0,16–0,5 Гц) [мсек²], связана с дыхательными движениями и главным образом обусловлена вагусной активностью; PWR — сумма низкочастотной LF и высокочастотной компонент HF [мсек²]; LF/HF — отношение мощностей (отражает общий симпатовагусный баланс); CVI (Cardiac Vagal Index) — нелинейный парасимпатический индекс; CSI (Cardiac Sympathetic Index) — нелинейный симпатический индекс.

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R версии 3.6.2 [16]. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона (выбор метода обусловлен распределением групп, близким к нормальному). Корреляции считались статистически

значимыми при $p < 0,05$ и вероятными (близкими к значимым) при $p < 0,1$.

Результаты

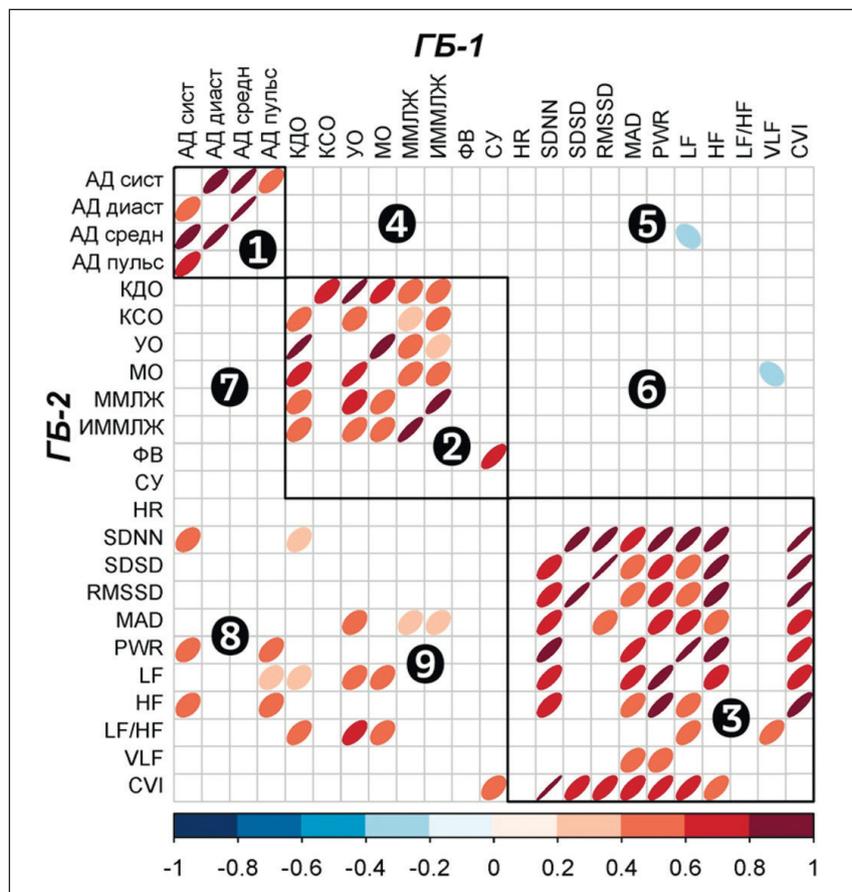
Полученные данные представлены графически на рисунке комбинированной корреляционной матрицы в виде двух полуматриц, отражающих взаимосвязи исследуемых показателей. В правом верхнем углу (отделяемом диагональю) расположена полуматрица корреляций в группе ГБ-1, в левом нижнем — ГБ-2. Дополнительными квадратами обозначены 3 кластера, характеризующие взаимодействие показателей в пределах одного из использованных методов исследования. Остальное поле матрицы занимают нумерованные кластеры корреляций между различными изучаемыми параметрами. На рисунке отображены только значимые взаимосвязи ($p < 0,05$). Также исключены диагональные взаимосвязи одноименных показателей.

Наши наблюдения показали, что у больных группы ГБ-1 имеются отрицательная взаимосвязь между LF и средним АД ($r = -0,348$, $p = 0,047$), а также отрицательные вероятные связи, близкие к значимым, с систолическим и диастолическим АД ($r = -0,318$, $p = 0,071$; $r = -0,338$, $p = 0,054$ соответственно). Кроме того, в этой группе проявляются вероятные связи между LF/HF с систолическим и пульсовым давлением ($r = -0,356$, $p = 0,053$; $r = -0,319$, $p = 0,086$ соответственно).

Иное наблюдается у женщин в группе ГБ-2. В этой группе выявлены положительные взаимосвязи между LF и пульсовым давлением ($r = 0,369$, $p = 0,045$), а также между HF, систолическим и пульсовым давлением ($r = 0,42$, $p = 0,023$; $r = 0,433$, $p = 0,019$ соответственно). Кроме того, у больных группы ГБ-2 выявлена положительная взаимосвязь между PWR, систолическим и пульсовым давлением ($r = 0,421$, $p = 0,023$; $r = 0,502$, $p = 0,005$ соответственно).

Представленные данные говорят о том, что у больных женщин группы ГБ-1 разбалансирован тонус симпатического и парасимпатического отделов АНС (отрицательные взаимосвязи LF с АД). Об этом свидетельствует наличие отрицательных связей LF (свидетельство повышения активности симпатической АНС) с АД. Следует отметить, что аналогичные данные при ГБ получены W. W. Yue и соавторами (2014) [6] и D. Di Raimondo и соавторами (2016) [2], которые отмечают, что, вопреки распространенному мнению, далеко не у всех лиц с ГБ наблюдается усиление активности симпатической АНС. Вполне возможно, этим объясняются выявленные нами отрицательные взаимосвязи между LF и уровнем АД.

Рисунок. Комбинированная корреляционная матрица показателей артериального давления гемодинамики и variability сердечного ритма у больных группы ГБ-1 (правый верхний треугольник) и группы ГБ-2 (левый нижний треугольник)



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; АД сист — систолическое артериальное давление; АД диаст — диастолическое артериальное давление; АД средн — среднее артериальное давление; АД пульс — пульсовое артериальное давление; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; МО — минутный объем; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; СУ — систолическое укорочение. Кластеры пронумерованы в порядке обозначения взаимосвязей между: 1) показателями артериального давления; 2) эхокардиографическими показателями; 3) показателями variability ритма; 4) артериальным давлением и эхокардиографическими показателями в группе ГБ-1; 5) артериальным давлением и variability сердечного ритма в группе ГБ-1; 6) эхокардиографическими показателями и variability сердечного ритма в группе ГБ-1; 7) артериальным давлением и эхокардиографическими показателями в группе ГБ-2; 8) артериальным давлением и variability сердечного ритма в группе ГБ-2; 9) эхокардиографическими показателями и variability сердечного ритма в группе ГБ-2; — значимая ($p < 0,05$) положительная корреляция; — значимая ($p < 0,05$) отрицательная корреляция.

В то же время у больных группы ГБ-2 деятельность обоих отделов АНС довольно тонко сбалансирована, о чем свидетельствуют положительные связи LF и HF с АД.

Нашими прежними исследованиями [17–21] установлено, что у женщин группы ГБ-1 увеличены УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о повышенной нагрузке на сердце. У женщин группы ГБ-2, регулярно занимающихся кинезитерапией, по сравнению со здоровыми, значимых отличий в деятельности сердца не обнаружено.

Учитывая различия в состоянии сердечной деятельности у больных групп ГБ-1 и ГБ-2, мы решили выяснить, какие взаимосвязи существуют между

ВСР и показателями ЭхоКГ у данной категории больных.

Оказалось, что у больных группы ГБ-1 существуют отрицательная взаимосвязь VLF с МО ($r = -0,358, p = 0,048$) и тенденция к отрицательной связи с ММЛЖ ($r = -0,349, p = 0,054$). Кроме того, проявляются отрицательные взаимоотношения CSI с ИММЛЖ ($r = 0,386, p = 0,032$) и тенденция к отрицательной связи с ММЛЖ ($r = -0,327, p = 0,073$).

У больных группы ГБ-2 выявляются положительные корреляции между SDNN и КДО ($r = 0,392, p = 0,039$), а также проявляется тенденция к положительной взаимосвязи с УО ($r = 0,347, p = 0,070$) и МО ($r = 0,337, p = 0,079$). Одновременно выявля-

ются положительные взаимосвязи между LF и КДО ($r = -0,39$, $p = 0,033$), УО ($r = 0,452$, $p = 0,012$) и МО ($r = 0,456$, $p = 0,011$), а также между LF/HF и КДО ($r = 0,536$, $p = 0,003$, УО ($r = 0,634$, $p = 0,0003$) и МО ($r = 0,446$, $p = 0,017$). Кроме того, выявляются положительные связи CSI и CVI с СУ ($r = 0,472$, $p = 0,007$; $r = 0,434$, $p = 0,024$ соответственно).

Представленные данные лишней раз подтверждают, что у женщин группы ГБ-1 отмечается дисбаланс в деятельности АНС. Об этом, в частности, свидетельствует отрицательная взаимосвязь VLF с МО.

В заключительной серии исследований мы решили проследить взаимосвязи между отдельными видами АД и функциональными показателями деятельности сердца у больных групп ГБ-1 и ГБ-2. К нашему удивлению, и в той, и в другой группе мы не нашли значимых взаимосвязей между АД и исследуемыми показателями, характеризующими состояние и деятельность сердца. Исключением является наличие у больных группы ГБ-2 вероятных, близких к значимым, положительных взаимосвязей между систолическим и пульсовым давлением с ФВ ($r = 0,325$, $p = 0,065$; $r = 0,314$, $p = 0,075$ соответственно), что, по нашему мнению, является вполне закономерным.

Обсуждение

Почему же столь значительно, что у женщин группы ГБ-2 не только более благоприятно протекает заболевание, но и изменяется характер взаимосвязей между ВСР, АД и показателями ЭхоКГ?

Неоспоримо доказано, что умеренные регулярные физические нагрузки снижают АД при ГБ, а на начальных стадиях способствуют нормализации уровня АД [22]. При умеренной регулярной физической нагрузке у больных ГБ уменьшается ЧСС [23]. Между тем, установлено, что высокая ЧСС, нередко наблюдаемая у больных ГБ, является дополнительным риском развития сердечно-сосудистых катастроф [23, 24].

При регулярной физической нагрузке образуется значительное число биологически активных соединений (гормонов, цитокинов и других), получивших наименование миокины и оказывающих благотворное влияние на состояние поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, в том числе кровеносных сосудов. К миокинам относятся интерлейкины IL4, IL6, IL7, IL15, миостатин, LIF (фактор, ингибирующий лейкомию), BDNF (нейротрофический фактор мозга), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1-го типа), FGF2 (фактор роста фибробластов 2), FGF21, FSTL1 (связанный с фоллистатином белок 1), ирисин, EPO (эритропоэтин) и ВАИВА (β -аминоизомасляная кислота) [25].

Миокины в организме человека играют, прежде всего, иммунорегуляторную роль. Другим важным эффектом миокинов является регуляция энергетического гомеостаза. Они также влияют на рост мышечных волокон и их регенерацию, стимулируют ангиогенез, участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и оказывают влияние на состояние ССС [23].

К ним, в первую очередь, следует отнести гормон ирисин, образуемый мышечной и жировой тканью при физической нагрузке [26], содержание которого при ГБ уменьшается, а при приеме кинезитерапевтических процедур возрастает [27, 28]. Ирисин является регулятором термогенеза [26], под его воздействием увеличивается длина теломер [29], усиливается течение иммунологических реакций [30], а также улучшаются когнитивные функции [30, 31] и деятельность ССС [32]. Высказывается мнение, что ирисин может заменить целый комплекс физических упражнений [25, 33].

Значительную роль в регуляции деятельности ССС играет гормон Meteorin-like (Metn1), синтез которого усиливается при физической нагрузке в клетках скелетной мускулатуры. Его концентрация резко снижается при патологии ССС. Уровень Metn1 в сыворотке также уменьшался по мере увеличения количества стенозированных сосудов и повышения АД. Более того, чем ниже концентрация Metn1, тем выше риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф [34].

Другим важным миокином является ВАИВА (β -аминоизомасляная кислота), содержание которой в плазме увеличивается при физической нагрузке и значительно уменьшается при заболеваниях ССС [35]. Концентрация ВАИВА в крови обратно пропорциональна факторам риска сердечно-сосудистых катастроф [36].

Приведенные факты позволяют говорить о том, что под воздействием регулярных кинезитерапевтических процедур, благодаря выделению миокинов и других биологически активных соединений, при ГБ не только может нормализоваться течение многих физиологических функций, в том числе и ССС, но и изменяться характер корреляционных отношений, что и отмечалось в наших наблюдениях.

Заключение

Проведенные исследования показали, что у больных группы ГБ-1 имеются отрицательная взаимосвязь между LF и средним АД и вероятные связи, близкие к значимым, с систолическим и диастолическим АД. Кроме того, в этой группе проявляются вероятные отрицательные связи между LF/HF с систолическим и пульсовым давлением. У женщин группы ГБ-2 выявляются положительные взаимо-

связи между LF и пульсовым АД, HF с систолическим и пульсовым давлением, а также между PWR, систолическим и пульсовым АД.

Полученные данные позволяют прийти к выводу, что у больных женщин группы ГБ-1 разбалансирован тонус симпатического и парасимпатического отделов АНС (отрицательные взаимосвязи LF с изучаемыми нами видами АД), тогда как у больных группы ГБ-2 деятельность обоих отделов АНС довольно тонко сбалансирована (положительное влияние LF и HF на АД).

Нами установлено, что у больных группы ГБ-1 существуют отрицательная взаимосвязь VLF с МО и тенденция к отрицательной связи с ММЛЖ, а также отрицательные корреляции CSI с ИММЛЖ и вероятные, но близко к значимым, с ММЛЖ.

У больных группы ГБ-2 выявляются положительные корреляции между SDNN и КДО, а также проявляется тенденция к положительной взаимосвязи с УО и МО. Кроме того, выявляются положительные взаимосвязи между LF и КДО, УО и МО, а также LF/HF с КДО, УО и МО, CSI и CVI с СУ.

Представленные данные лишней раз подтверждают, что у женщин группы ГБ-1 отмечается дисбаланс в деятельности АНС, о чем свидетельствует отрицательная взаимосвязь VLF с МО.

У больных группы ГБ-1 выявляются положительные взаимосвязи между CSI с ММЛЖ и ИММЛЖ, что может быть связано с повышенной нагрузкой на ЛЖ сердца, усилением тонуса симпатического отдела АНС [10], а также нарушениями ВСР [11], что согласуется с полученными нами сведениями.

У больных группы ГБ-2 обнаружены положительные связи между LF, LF/HF и SDNN, с одной стороны, и КДО, УО и МО — с другой, что лишней раз свидетельствует об адекватной и сбалансированной деятельности различных отделов ВНС.

У больных группы ГБ-1 и ГБ-2 нами не обнаружено значимых связей между различными видами АД и показателями, характеризующими состояние и деятельность сердца по данным ЭхоКГ. Вместе с тем у больных группы ГБ-2 выявляются вероятные, близкие к значимым, взаимосвязи между ФВ, систолическим и пульсовым давлением, что мы считаем адекватной реакцией, лишней раз свидетельствующей о сбалансированном действии симпатического и парасимпатического отделов АНС.

В заключение мы хотим отметить, что обнаруженные нами различия у больных группы ГБ-1 и ГБ-2 во взаимосвязях между ВСР, АД, состоянием и деятельностью сердца в значительной степени могут быть обусловлены теми влияниями, которые оказывают на функции ССС, выделяемые в процессе регулярных занятий физическими упражнениями

(кинезитерапия) цитокины, миокины и другие биологически активные соединения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kolasińska-Kloch W, Furgala A, Banach T, Laskiewicz J, Thor PJ. Circadian heart rate variability in patients with primary arterial hypertension. *Przegl Lek.* 2002;59(9):752–755.
2. Di Raimondo D, Miceli G, Casuccio A, Tuttolomondo A, Buttà C, Zappulla V et al. Does sympathetic overactivation feature all hypertensives? Differences of sympathovagal balance according to night/day blood pressure ratio in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2016;39(6):440–448. doi:10.1038/hr.2016.6
3. Pavithran P, Nandeesha H, Sathiyapriya V, Bobby Z, Madanmohan T. Short-term heart variability and oxidative stress in newly diagnosed essential hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(7):486–496. doi:10.1080/10641960802251875
4. de Andrade PE, do Amaral JAT, Paiva LDS, Adami F, Raimudo JZ, Valenti VE et al. Reduction of heart rate variability in hypertensive elderly. *Blood Press.* 2017;26(6):350–358. doi:10.1080/08037051.2017.1354285
5. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482–492. doi:10.1161/01.CIR.84.2.482
6. Yue WW, Yin J, Chen B, Zhang X, Wang G, Li H et al. Analysis of heart rate variability in masked hypertension. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(1):201–204. doi:10.1007/s12013-014-9882-y
7. Mussalo H, Vanninen E, Ikäheimo R, Laitinen T, Laakso M, Länsimies E et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol.* 2001;21(5):594–604. doi:10.1046/j.1365-2281.2001.00359.x
8. Смоляков Ю. Н., Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О. Вариабельность сердечного ритма у женщин, страдающих гипертонической болезнью, под воздействием регулярной умеренной физической нагрузки. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):61–64. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190636. [Smolyakov YN, Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO. Heart rate variability in women suffering from hypertension under the influence of regular moderate physical activity. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(4):61–64. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190636. In Russian].
9. Banach T, Kolasińska-Kloch W, Furgala A, Laskiewicz J. The effect of the year angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE I) intake on circadian heart rate variability in patients with primary hypertension. *Folia Med Cracov.* 2001;42(3):129–140.
10. Bilge AK, Atilgan D, Tükek T, Ozcan M, Ozben B, Koylan N et al. Effects of amlodipine and fosinopril on heart rate variability and left ventricular mass in mild-to-moderate essential hypertension. *Int J Clin Pract.* 2005;59(3):306–310. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00464.x
11. Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patient. *Jpn Heart J.* 2000;41(2):173–182. doi:10.1536/jhj.41.173
12. Ni H, Wang Y, Xu G, Shao Z, Zhang W, Zhou X. Multiscale fine-grained heart rate variability analysis for recognizing the severity of hypertension. *Comput Math Methods Med.* 2019;2019:4936179. doi:10.1155/2019/4936179
13. Dong Y, Cui Y, Zhang H, Liu Z, Wang J. Orthostatic change in systolic blood pressure associated with cold pressor reflection

and heart rate variability in the elderly. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(5):409–419. doi:10.1080/10641963.2019.1676773

14. Pinheiro N, Loureiro R, Henriques J, Muehlsteff J, Quintal I, Goncalves L et al. Can PPG be used for HRV analysis? *Clinical Trial. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:2945–2949. doi:10.1109/EMBC.2016.7591347

15. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258

16. Core Team R. A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.R-project.org>

17. Давыдов С. О., Кузник Б. И., Степанов А. В., Морарь Н. В., Аюшиев О. Д. Влияние кинезитерапии на содержание «гормона молодости» ирисина у здоровых и больных ишемической болезнью сердца. *Вестник восстановительной медицины*. 2015;(5):91–98. [Davydov SO, Kuznik BI, Stepanov AV, Morar NV, Ayushiev OD. The effect of kinesitherapy on the content of the “hormone of youth” irisin in healthy and patients with coronary heart disease. *Vestnik Vosstanovitel'noj Meditsiny = Bulletin of Regenerative Medicine*. 2015;(5):91–98. In Russian].

18. Гусева Е. С., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Файн И. В. и др. Роль дифференцировочного фактора роста 11 (GDF11) в регуляции липидного обмена и кардиогемодинамических функций у больных гипертонической болезнью при умеренной физической нагрузке. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98. [Guseva ES, Davydov SO, Kuznik BI, Smolyakov YN, Stepanov AV, Fayn IV et al. The role of differentiating growth factor 11 (GDF11) in the regulation of lipid metabolism and cardiohemodynamic functions in patients with hypertension with moderate physical exertion. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98. In Russian].

19. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Влияние кинезитерапевтических процедур на содержание ирисина у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в зависимости от массы тела и гормонального статуса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016;60(4):47–51. doi:10.25557/0031-2991.2016.04.47-51. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NV. The effect of kinesitherapeutic procedures on the content of irisin in women with diseases of the cardiovascular system, depending on body weight and hormonal status. *Patologicheskaja Fiziologija i Eksperimental'naja Terapija = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016;60(4):47–51. doi:10.25557/0031-2991.2016.04.47-51. In Russian].

20. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Гусева Е. С., Файн И. В., Хавинсон В. Х. Роль белков «молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни. *Успехи геронтологии*. 2018;31(3):362–7. [Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, Stepanov AV, Guseva ES, Fine IV, Khavinson VH. The role of “youth and old age” proteins in the pathogenesis of hypertension. *Uspеhi Gerontologii = The Successes of Gerontology*. 2018;31(3):362–367. In Russian].

21. Степанов А. В., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Гусева Е. С., Смоляков Ю. Н. Влияние умеренной физической нагрузки на концентрацию адгезивной молекулы JAM-A, эстрогена, прогестерона, пролактина и липидный обмен у женщин, страдающих гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;(4):122–127. [Stepanov AV, Davydov SO, Kuznik BI, Guseva ES, Smolyakov YN. The influence of moderate physical exercise on concentration of junctional adhesion molecules JAM-A, estrogen, progesterone, prolactin and lipid metabolism

in women with essential hypertension. *Zabajkal'skij Meditsinskij Vestnik = Transbaikal Medical Bulletin*. 2019;(4):122–127. In Russian].

22. Lee CJ, Kim JY, Shim E, Hong SH, Lee M, Jeon JY et al. The effects of diet alone or in combination with exercise in patients with prehypertension and hypertension: a randomized controlled trial. *Korean Circ J*. 2018;8(7):637–651. doi:10.4070/kcj.2017.0349

23. Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Лузина А. В. Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов. *Доктор.Ру*. 2019;(2):19–22. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22. [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Runikhina NK, Luzina AV. Physical activity as a means of preventing cardiovascular disease in elderly patients. *Doctor.Ru*. 2019;(2):19–22. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22. In Russian].

24. Jensen MT, Suadcani P, Hein HO, Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year followup in the Copenhagen Male Study. *Heart*. 2013;99(12):882–887. doi:10.1136/heartjnl-2012-3033

25. Stránská Z, Svačina Š. Myokines — muscle tissue hormones. *Vnitř Lek*. 2015;61(4):365–368.

26. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC 1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–468. doi:10.1038/nature10777

27. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Морарь Н. В. Изменение концентрации ирисина в крови больных гипертонической болезнью после физической нагрузки. *Кардиология*. 2017;57(4):77–78. doi:10.18565/cardio.2017.4.77-78. [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Morar NV. Change in the concentration of irisin in the blood of hypertensive patients after exercise. *Kardiologija*. 2017;57(4):77–78. doi:10.18565/cardio.2017.4.77-78. In Russian].

28. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Ройтман Е., Смоляков Ю. Н., Гусева Е., Степанов А. В. и др. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Врач*. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01. [Kuznik BI, Davydov SO, Roitman E, Smolyakov YN, Guseva E, Stepanov AV et al. Protein GDF15 and the state of cardiodynamic functions in women with hypertension. *Vrach = Physician*. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01. In Russian].

29. Rana KS, Arif M, Hill EJ, Brown JE. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age*. 2014;36(2):995–1001. doi:10.1007/s11357-014-9620-9

30. Wiktorczyk P. Influence of physical activity on cognitive function. *Ann Acad Med Stetin*. 2013;1:124–130.

31. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649–659. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008

32. Zhang Y, Song H, Zhang Y, Wu F, Mu Q, Jiang M et al. Irisin inhibits atherosclerosis by promoting endothelial proliferation through microRNA126–5p. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9): e004031. doi:10.1161/JAHA.116.004031

33. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, New MI, Zaidi M, Cinti S et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(39):12157–12162. doi:10.1073/pnas.1516622112

34. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, Wang L, Wang Y, Zhou P et al. Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(1):271–280. doi:10.1111/jcmm.13915

35. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A et al. β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated

with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014;19(1):96–108. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.003

36. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone.* 2015;80:115–125. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008

Информация об авторах

Кузник Борис Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: bi_kuznik@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2502–9411;

Смоляков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: smolyakov@rambler.ru. ORCID: 0000–0001–7920–7642;

Гусева Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе Инновационной клиники «Академия здоровья», e-mail: guseva81@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6212–6571;

Давыдов Сергей Олегович — доктор медицинских наук, генеральный директор Инновационной клиники «Академия здоровья», e-mail: davydov-so@mail.ru, ORCID: 0000–0001–6690–7391;

Цыбиков Намжил Нанзатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0975–2351.

Author information

Boris I. Kuznik, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: bi_kuznik@mail.ru, ORCID: 0000–0002–2502–9411;

Yuri N. Smolyakov, PhD, MD, Head, Department of Medical Physics and Informatics, Chita State Medical Academy, e-mail: smolyakov@rambler.ru. ORCID: 0000–0001–7920–7642;

Ekaterina S. Guseva, PhD, MD, Deputy Director for Clinical Expert and Organizational-Methodical Work, Innovation Clinic “Academy of Health”, e-mail: guseva81@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6212–6571;

Sergey O. Davydov, PhD, MD, General Director of the Innovation Clinic “Academy of Health”, e-mail: davydov-so@mail.ru, ORCID: 0000–0001–6690–7391;

Namzhil N. Tsybikov, PhD, MD, Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0975–2351.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 368.025.46:615:616.12-008.331:615.2

Анализ влияния стоимости месячного курса терапии на приобретение антигипертензивных препаратов в субъектах Дальневосточного федерального округа

М. С. Соболева, Е. Е. Лоскутова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Россия
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Соболева Мария Сергеевна,
ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава
России,
ул. Муравьева-Амурского, д. 35,
Хабаровск, Россия, 680000.
E-mail: martimser@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
24.10.19 и принята к печати 02.04.20.*

Резюме

Целью исследования является анализ структуры приобретения антигипертензивных препаратов в шести субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО) по стоимости месячного курса терапии. **Материалы и методы.** Анализ статистических показателей по данным федеральной службы государственной статистики (уровень среднедушевого дохода, прожиточный минимум и заболеваемость населения Камчатского края, Сахалинской области, республики Саха, Еврейской автономной области, республики Бурятия, Забайкальского края). Выборочная совокупность составила 6 субъектов из 11. При проведении исследования для репрезентативности выборки использовались данные розничной реализации антигипертензивных препаратов в 2018 году в трех регионах с наибольшими и трех регионах с наименьшими показателями доходов населения. Были проведены: внутригрупповой маркетинговый анализ (52 аптечные организации) с учетом установленных суточных доз (DDD) в натуральном и денежном эквивалентах и статистический анализ (описательная статистика, промежуточные итоги, дисперсионный анализ, коэффициент корреляции Спирмена, критерий Манна–Уитни). **Результаты.** Субъекты ДФО характеризуются неравномерностью распределения показателей «уровень дохода / прожиточный минимум» от 3,3 до 1,7 при среднероссийском — 2,9. Максимальные показатели приобретения пациентами антигипертензивных препаратов (свыше 40%) наблюдались в сегменте со стоимостью 30-дневного курса терапии до 100 рублей у регионов с низким доходом населения и свыше 35% — с высоким доходом. Суммарно свыше 50% от используемых пациентами упаковок препаратов приходится на ценовой сегмент до 300 рублей за месяц лечения. Различия в распределении показателей реализации в натуральном и денежном выражении между двумя группами регионов не были статистически значимыми. Наибольшие доли продаж в денежном эквиваленте приходятся на сегмент 100–300 рублей у регионов с низким уровнем дохода населения и 500–1000 рублей — у регионов с высоким доходом. Средняя стоимость 30-дневного курса антигипертензивной терапии в субъектах колебалась от 350–450 рублей. **Заключение.** Фактор стоимости месячного курса антигипертензивной терапии коррелирует с показателями приобретения пациентами лекарственных препаратов в регионах как с низким, так и с высоким уровнем дохода населения. Полученные

данные доказывают целесообразность учета затрат пациента при назначении лекарственного препарата и формировании ассортиментной линейки в аптечных организациях в субъектах ДФО.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, уровень дохода населения, артериальная гипертензия, лекарственные препараты, стоимость лечения

Для цитирования: Соболева М. С., Лоскутова Е. Е. Анализ влияния стоимости месячного курса терапии на приобретение антигипертензивных препаратов в субъектах Дальневосточного федерального округа. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):590–597. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-590-597

The cost of a monthly course of antihypertensive therapy: the impact on acquisition of antihypertensive drugs in the Far Eastern Federal District

M. S. Soboleva, E. E. Loskutova

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author:

Mariia S. Soboleva,
The Far Eastern State Medical University,
35 Muravyev-Amursky street,
Khabarovsk, 680000 Russia.
E-mail: martimser@mail.ru

*Received 24 October 2019;
accepted 2 April 2020.*

Abstract

The aim of the study is to analyze the structure of acquisition of antihypertensive drugs in six regions of the Far East Federal District at the cost of a monthly course of therapy. **Design and methods.** The following indices were analyzed: level of the average per capita income, a living wage, morbidity of the population of Kamchatka Krai, Sakhalin Region, Republic of Saha, Jewish Autonomous Region, Republic of Buryatia, Zabaykalsky Krai. We analyzed data from 6 regions out of 11. We used the data from three regions with the largest and three regions with the lowest indicators of income of the population. We applied the intragroup marketing analysis of the pharmaceutical market (52 pharmaceutical organizations) based on defined daily doses (DDD) in quantitative and monetary equivalents, and the statistical analysis (descriptive statistics, intermediate results, dispersive analysis, coefficient of correlation of Spearman, criteria Mann–Whitney). **Results.** Regions of the Far Eastern Federal District are characterized by differences in distribution of an indicator “income level / a living wage” from 3,3 to 1,7, to average in Russian Federation — 2,9. The highest rates of drug acquisition (over 40%) was found in a segment with the cost of a 30-day course of therapy till 100 rubles at regions with the low income of the population, and over 35% — in regions with high income. In total over 50% packages of used drugs are within the range “till 300 rubles per monthly treatment”. Differences in quantitative and monetary value between two groups are not statistically significant. The highest sales in a money equivalent was in a segment of “100–300 rubles” in the regions with low level of income of the population and “500–1000 rubles” — in the regions with high income. The average cost of a 30-day course of antihypertensive therapy in regions varies from 350–450 rubles. **Conclusions.** The cost of a monthly course of antihypertensive therapy correlates with acquisition by patients of medicines in regions, both with low, and with high level of income of the population. Our data show the need for consideration of the patient’s expenses when prescribing the drugs and forming the assortment in the pharmaceutical organizations in regions of the Far Eastern Federal District.

Key words: Far Eastern Federal District, level of income of the population, arterial hypertension, drugs, treatment cost

For citation: Soboleva MS, Loskutova EE. The cost of a monthly course of antihypertensive therapy: the impact on acquisition of antihypertensive drugs in the Far Eastern Federal District. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):590–597. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-590-597

Введение

Показатели среднедушевого денежного дохода являются одним из основных критериев оценки уровня жизни и платежеспособности населения. От покупательской способности также в значительной степени зависят структура расходов и конкретный выбор различных товаров. Тем не менее спрос на лекарственные препараты, тем более на применяемые при хронических заболеваниях, а также на включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших, характеризуется относительно низкой эластичностью. Кроме этого, важное значение приобретает фактор замещения, то есть приобретение более доступного по цене товара вместо аналогичного. В связи с ориентацией государственной политики на импортозамещение и развитие отечественной фармацевтической промышленности, в последнее десятилетие существенно увеличилась доля российских генерических препаратов на фармацевтическом рынке, одним из главных преимуществ которых остается цена [1–4].

Артериальная гипертензия остается одной из самых распространенных нозологий среди болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением [5], поэтому антигипертензивные препараты являются востребованной терапевтической группой на фармацевтическом рынке. Данная патология требует регулярного применения лекарственных средств [6–8], тем не менее выбор конкретного торгового наименования может быть обусловлен не

только эффективностью и безопасностью действующего вещества, но и конечной стоимостью курса терапии [9–11].

Субъекты Дальневосточного федерального округа (ДФО) характеризуются значительным разбросом показателей платежеспособности населения, а также заболеваемости кардиологическими нозологиями (рис. 1, 2). Так, заболеваемость болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, на 100 000 населения, во всех субъектах ДФО в 2017 году ниже по сравнению со средней по Российской Федерации [12]. На основе статистических данных можно сделать вывод об относительно благоприятной эпидемиологической ситуации, но при этом покупательская способность населения при приобретении антигипертензивных препаратов существенно отличается в регионах, что может негативно сказаться на доступности лекарственных средств. Если среднероссийский коэффициент «денежный доход населения/прожиточный минимум» составлял в 2018 году $2,96 \pm 0,3$, то только в двух субъектах ДФО (Сахалинская область и Чукотский автономный округ) показатель выше [13–14]. Максимальный — в Сахалинской области ($3,65 \pm 0,1$), а минимальный — в Еврейской автономной области ($1,74 \pm 0,02$). Таким образом, несмотря на высокие показатели доходов населения, платежеспособность в большинстве субъектов ДФО может быть ниже общероссийской. Соответственно, критерий цены конкретного тор-

Рисунок 1. Заболеваемость населения Дальневосточного федерального округа болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением на 100 000 населения

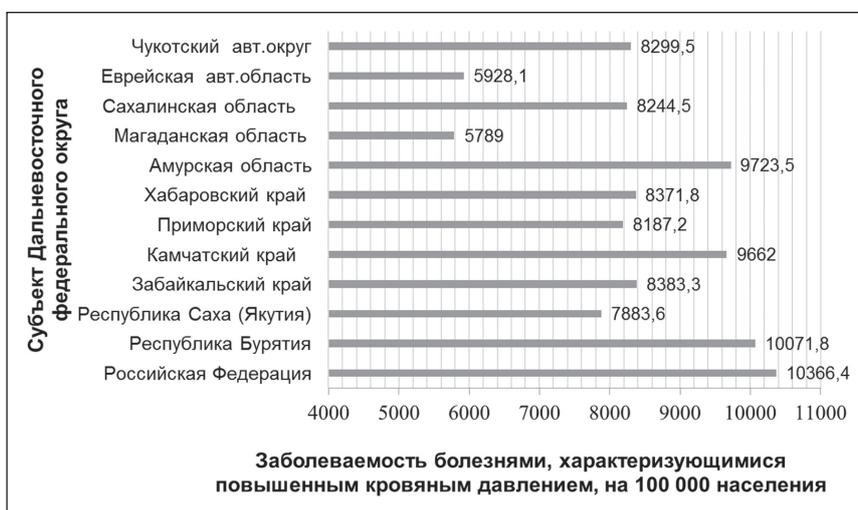
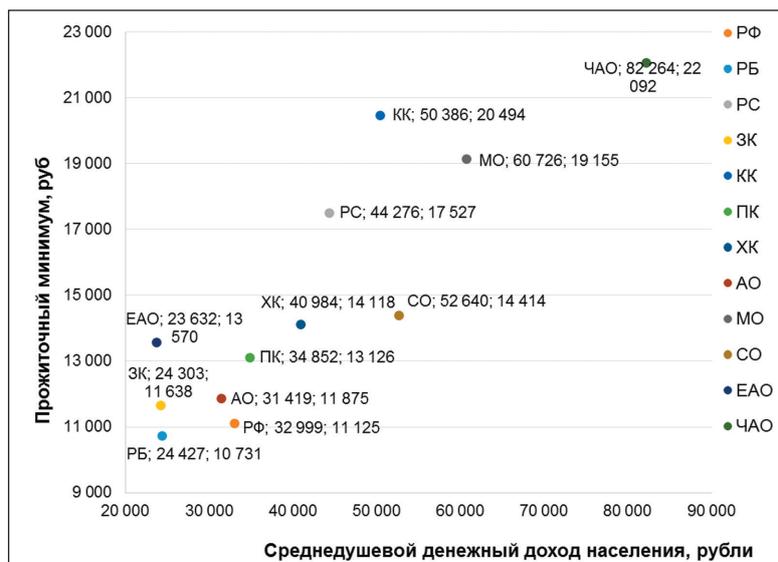


Рисунок 2. Соотношение доходов населения и прожиточного минимума в субъектах Дальневосточного федерального округа



Примечание: $r_s = 0,087_{0,96}$; $p = 1,9 \cdot 10^{-4}$; ЧАО — Чукотский автономный округ; КК — Камчатский край; МО — Магаданская область; РС — Республика Саха; ХК — Хабаровский край; СО — Сахалинская область; ЕАО — Еврейская автономная область; ПК — Приморский край; ЗК — Забайкальский край; АО — Амурская область; РФ — Российская Федерация; РБ — Республика Бурятия.

гового наименования лекарственного препарата может стать одним из основных при формировании комплаенса к антигипертензивной терапии, а впоследствии и ее эффективности. Поэтому **целью исследования** является анализ структуры приобретения антигипертензивных препаратов в 2018 году в шести субъектах ДФО по стоимости месячного курса терапии.

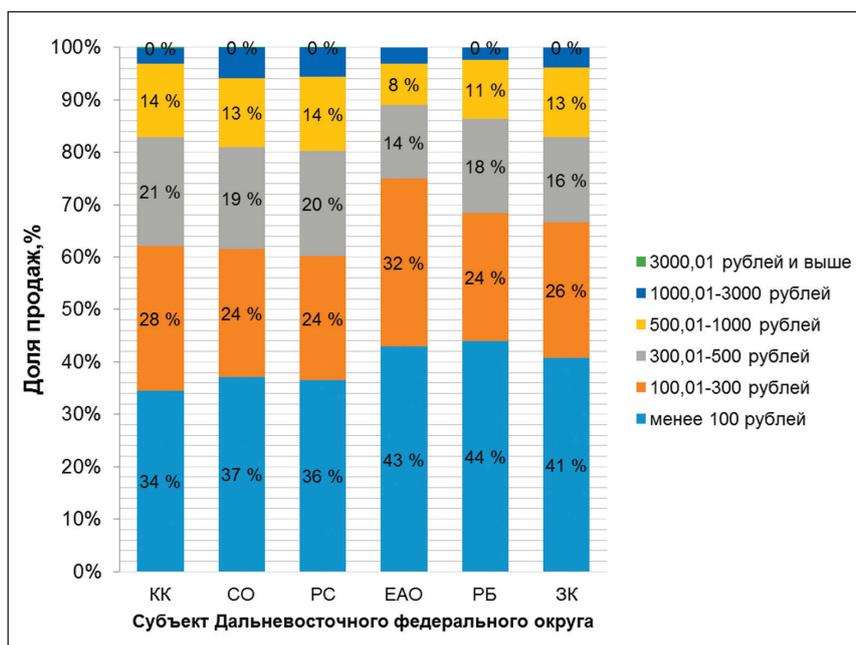
Материалы и методы

Для проведения анализа использовались данные о реализации антигипертензивных лекарственных препаратов в Камчатском крае, в республике Саха (Якутия), Сахалинской области (регионы с высоким уровнем дохода населения), а также Еврейской автономной области, Республики Бурятия, Забайкальского края (регионы с низким уровнем дохода населения) за период 2018 года. По данным компании Alpha research&marketing, общее количество аптечных организаций в анализируемых регионах составляет 1378 [15]. При проведении данного исследования выборочная совокупность составила 52 аптечные организации. Далее осуществлялся расчет выборки для каждого из анализируемых субъектов и вычислялось среднее значение выборки — 4,9% (стандартное отклонение 0,04411) с 95% доверительным интервалом от 3,7% до 6,2% (программа MS Excel 2015), что является общепринятым для социологического исследования (5–10%) [16]. Ошибка выборки

с 95% доверительной вероятностью и отсутствием данных о доле признака составила 13,3%, это соответствует приближенной надежности; а с 85% доверительной вероятностью (что допустимо для небольших выборок в социологических исследованиях) составила 9,8%¹, что соответствует обыкновенной надежности [17]. На основе полученных данных была создана общая база продаж в натуральном эквиваленте (по количеству упаковок) и денежном эквиваленте для каждого субъекта с использованием Microsoft Office Excel 2015. Из списка были исключены инъекционные препараты, находящиеся на предметно-количественном учете (клонидин), а также препараты, используемые для медикаментозной терапии легочной гипертензии (бозентан, мацитентан, риоцигуат и другие). На следующем этапе рассчитывались суммарные показатели продаж установленных суточных доз (DDD) всех международных непатентованных наименований на основе данных, представленных на сайте Всемирной организации здравоохранения [16]. Далее рассчитывалась стоимость 30-дневного курса терапии, а также доля каждого препарата в общей структуре реализации. Использовался пакет «Анализ данных» и «Промежуточные итоги». Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25 (русскоязычная версия) с ис-

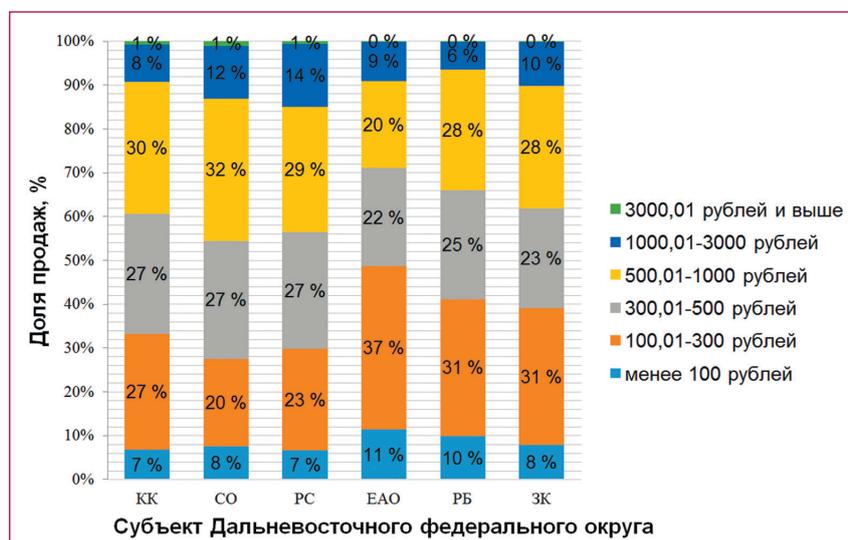
¹ Онлайн-калькулятор. Расчет размера выборки. URL: <https://socioline.ru/rv.php>

Рисунок 3. Структура розничной реализации антигипертензивных препаратов по стоимости месячного курса терапии в субъектах Дальневосточного федерального округа (доли продаж в натуральном эквиваленте)



Примечание: КК — Камчатский край; СО — Сахалинская область; РС — Республика Саха; ЕАО — Еврейская автономная область; РБ — Республика Бурятия; ЗК — Забайкальский край.

Рисунок 4. Структура розничной реализации антигипертензивных препаратов по стоимости месячного курса терапии в субъектах Дальневосточного федерального округа (доли продаж в денежном эквиваленте)



Примечание: КК — Камчатский край; СО — Сахалинская область; РС — Республика Саха; ЕАО — Еврейская автономная область; РБ — Республика Бурятия; ЗК — Забайкальский край.

пользованием дисперсионного анализа, а также коэффициента корреляции Спирмена, критерия Манна–Уитни. В качестве порогового значения уровня значимости использовали $\alpha = 0,005$.

Результаты и их обсуждение

Структура розничной реализации в натуральном эквиваленте (доли продаж по количеству упаковок)

представлена на рисунке 3. На основе представленных данных можно сделать вывод о перераспределении покупательских предпочтений в субъектах с низким уровнем среднего дохода населения в пользу препаратов со стоимостью 30-дневного курса терапии до 100 рублей. Более 40% приобретенных упаковок приходится именно на данный ценовой сегмент. Различия между регионами в диапазоне

100–300 рублей были менее существенными — не более 8%, в диапазоне 500–300 рублей — не более 7%; 500–1000 рублей и 1000–3000 рублей — 6%. Суммарно различия в распределении предпочтений покупателей в регионах с высоким и низким уровнем дохода не были статистически значимыми ($p = 1,00$), а корреляция значима ($r_{0,06} = 0,093_{0,13}$; $p = 3,3 \times 10^{-8}$), но очень слабая. Полученные данные доказывают низкую эластичность спроса на антигипертензивные препараты, с одной стороны, а также целесообразность применения персонализированного подхода при назначении антигипертензивных препаратов населению, — с другой.

На рисунке 4 представлена структура розничной реализации антигипертензивных препаратов в денежном эквиваленте. На основе полученных данных можно сделать вывод, что наибольшие показатели реализации в рублевом выражении имеют антигипертензивные препараты со стоимостью 30-дневного курса терапии 100–300 рублей у регионов с низким доходом населения, а от 500–1000 рублей — с высоким доходом. Различия распределения долей также не были статистически значимы ($p = 0,954$), а корреляция значима ($r_{0,08} = 0,112_{0,14}$; $p = 3,4 \times 10^{-11}$), но также очень слабая. Максимальный разброс показателей между субъектами составил 17%. У препаратов со стоимостью 300–500 рублей — 5%; 500–1000 рублей — 12% в пользу субъектов с высоким доходом; 1000–3000 рублей — 8%. Показатели наиболее экономически доступных препаратов (до 100 рублей) составляли не более 11% в Еврейской автономной области — субъекте с низким доходом населения.

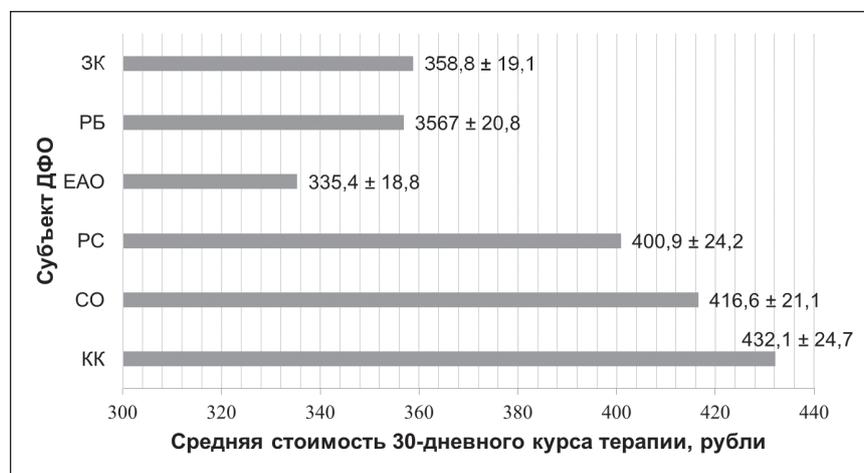
На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ средней стоимости 30-дневно-

го курса терапии в обозначенных регионах (рис. 5). Минимальная средняя стоимость в 2018 году была в Еврейской автономной области, максимальная в Камчатском крае, разница показателей составила $96,7 \pm 21,8$ рублей. Данный фактор необходимо учитывать при назначении лекарственного препарата, особенно в случае комбинированной терапии (то есть у большинства пациентов), поскольку повышение затрат может снизить комплаенс больных, привести к самостоятельной замене препарата или отказу от терапии.

Выводы

Структура приобретения пациентами антигипертензивных препаратов по ценовым диапазонам может варьировать в субъектах ДФО с низким и высоким уровнем среднедушевого дохода населения. При этом максимальные значения долей продаж в 2018 году наблюдались у препаратов со стоимостью 30-дневного курса терапии до 100 рублей (в упаковках) — до 44%, что доказывает влияние фактора цены при конечном выборе торгового наименования больным. Полученные данные демонстрируют целесообразность дифференцированного подхода не только при назначении антигипертензивного препарата, но и при оптимизации ассортиментной линейки в аптечных организациях, а также обосновывают необходимость проведения дополнительных исследований, посвященных оценке терапевтической эквивалентности и усилению контроля качества производства со стороны государства, что позволит повысить удовлетворенность медицинской и фармацевтической помощью.

Рисунок 5. Средняя стоимость 30-дневного курса терапии в регионах Дальневосточного федерального округа



Примечание: $p = 0,005$ (критерий Манна–Уитни); $r_s = 0,88_{0,89}$; $p = 0,021$; ЗК — Забайкальский край; РБ — Республика Бурятия; ЕАО — Еврейская автономная область; РС — Республика Саха; СО — Сахалинская область; КК — Камчатский край.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность Амелиной Ирине Владимировне — кандидату фармацевтических наук, доценту, заведующей кафедрой организации и экономики фармации ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. / The authors express acknowledgements to Amelina Irina Vladimirovna, candidate of pharmaceutical sciences, assistant professor, head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, FESMU, Ministry of Health of Russia.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Румянцев Н. А., Румянцев А. С., Румянцев А. А., Магомедова Р. Г., Кукес В. Г. Динамика потребления антигипертензивных препаратов в 2007–2013 годах на территории Российской Федерации. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2014;(3):18–25. [Rumyantsev NA, Rumyantsev AS, Rumyantsev AA, Magomedova RG, Kukes V.G Main groups of antihypertensive drugs consumption in 2007–2013 in Russian Federation. *Lekarstvennye Preparaty i Racional'naya Farmakoterapiya*. 2014;(3):18–25. In Russian].
2. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В., Руф Р. Р., Топольская Н. В., Косинова А. А. и др. Какие препараты получают пациенты с артериальной гипертензией в реальной клинической практике? Структура антигипертензивных средств в крупном сибирском регионе. Медицинский совет. 2016;(17):24–27. [Grinshtein YI, Petrova MM, Shabalin VV, Ruf RR, Topolskaya NV, Kosinova AA et al. What drugs do hypertension patients take in clinical practice? Structure of antihypertensive drugs in a large Siberian region. *Medicinskij Sovet*. 2016;(17):24–27. In Russian].
3. Сафиуллин Р. С., Яркаяева Ф. Ф., Бариев М. Ф. Прогнозирование потребности в антигипертензивных препаратах в республике Татарстан. Фармация. 2016;65(1):16–19. [Safullin RS, Yarkayeva FF, Bariev MF. Prediction of needs for antihypertensive drugs in the Republic of Tatarstan. *Farmaciya*. 2016;65(1):16–19. In Russian].
4. Ионов М. В., Емельянов И. В., Ротарь О. П., Авдонина Н. Г., Звартау Н. Э., Конради А. О. др. Оценка профиля риска, объема проводимой антигипертензивной терапии и ее эффективности среди пациентов кардиологического центра: ретроспективный анализ. Трансляционная медицина. 2017;4(4):5–13. [Ionov MV, Emelyanov IV, Rotar OP, Avdonina NG, Zvartau NE, Konradi AO Risk profile and antihypertensive treatment efficacy in patients referred to the cardiological centre: post-hoc analysis. *Translyastionnaya Meditsina = Translational Medicine*. 2017;4(4):5–13. In Russian].
5. Эбзеева Е. Ю., Кириченко А. А. Гипертоническая болезнь в практике терапевта. Справочник поликлинического врача. 2017;(3):10–13. [Ebzeeva EYu, Kirichenko AA. Hypertensive disease in the practice of the therapist. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2017;(3):10–13. In Russian].
6. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Zhernakova YuV on

behalf of the experts. *Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension*. *Syst Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].

7. 2018 ЕОАГ/ЕОК Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228 [2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiology*. 2018; 23(12):143–228. doi: http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228. In Russian].

8. Филиппова О. В. Кризовое течение артериальной гипертензии на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента. РМЖ. 2018;26(1–2):76–81. [Filippova OV. Hypertensive crisis at the prehospital stage: patient management algorithm. *RMJ*. 2018;1(1–2):76–81. In Russian].

9. Карташева Е. Д., Виноградов О. И., Замятин М. Н. Комбинированные препараты в лечении больных артериальной гипертензией. Клиническая патофизиология. 2017;23(1):32–39. [Kartasheva YD, Vinogradov OI, Zamyatin MN. Fixed-dose drug combinations for blood pressure control. *Klinicheskaya Patofiziologiya*. 2017;23(1):32–39. In Russian].

10. Морозова Т. Е., Вартанова О. А., Андреев С. С. Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):17–22. [Morozova TE, Vartanova OA, Andreev SS. Current issues in the choice antihypertensive drugs. *Consilium Medicum*. 2016;18(5):17–22. In Russian].

11. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б., Штейнберг Л. Л., Белявская Д. В., Выдрин О. И., Пастернак Е. Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). Системные гипертензии. 2015;12(3):11–18. [Leonova MV, Belousov YuB, Shteinberg LL, Belyavskaya DV, Vydrina OI, Pasternak EYu et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Sistemnye Gipertenzii*. 2015;12(3):11–18. In Russian].

12. Заболеваемость населения в Российской Федерации 2017. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва. 2018:90–91. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (Дата доступа 11.02.2019). [Incidence of all population of Russia in 2017. Statistical materials. Part II, Ministry of Health of the Russian Federation. Department of monitoring, analysis and strategic development of health care. Federal State Budgetary Institution Central Research and Development Institute of the Organization and Informatization of Health Care of the Russian Ministry of Health. Moscow. 2018:90–91. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (Date of the address February 2, 2019). In Russian].

13. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Уровень жизни. Среднедушевые денежные доходы населения. Оперативные данные по субъектам Российской Федерации. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/uov/uov_11sub.htm (Дата доступа 31.07.2019). [Federal State Statistics Service. Official statistics. Population. Standard of living. Average monetary per capita income of the population. Operational data on territorial subjects of the Russian Federation. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/uov/uov_11sub.htm (Date of access 31.07.2019). In Russian].

14. Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Уровень жизни. Про-

житочный минимум. Величина прожиточного минимума по основным социально-демографическим группам населения. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/30957> (Дата доступа 31.07.2019). [Federal State Statistics Service. Official statistics. Population. Standard of living. Living wage. The size of a living wage on the main social and demographic groups of the population. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/30957> (Date of access 31.07.2019). In Russian].

15. Мирзоян А. Добро пожаловать в сеть. Фармацевтический вестник. 2016;11(840). URL: <https://pharmvestnik.ru/articles/dobro-pozhalovatj-v-set.html> (Дата обращения 01.11.2019). [Mirzoyan A. Welcome to the chain. Pharmaceutical messenger. 2016;11(840). URL: <https://pharmvestnik.ru/articles/dobro-pozhalovatj-v-set.html> (Date of the address 11/01/2019). In Russian].

16. Ефименко Ю. Объем выборки — выборочный метод социологического исследования. URL: <https://fb.ru/article/263333/obyem-vyiborki-vyiborochnyy-metod-sotsiologicheskogo-issledovaniya> (Дата обращения 01.11.2019). [Efimenko Yu. Sample size is a sampling method of sociological research. URL: <https://fb.ru/article/263333/obyem-vyiborki-vyiborochnyy-metod-sotsiologicheskogo-issledovaniya> (Date of the address 11/01/2019). In Russian].

17. Кошевой О. С., Карпова М. К. Определение объема выборочной совокупности при проведении региональных социологических исследований. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. 2011;2(18):98–104. [Koshevoj OS, Karpova MK. Determination of the volume of sample population during regional sociological research. News of higher education institutions. Volga region. Social sciences. 2011;2(18):98–104. In Russian].

18. ATC/DDD Index URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C (Date of access 31.07.2019).

Информация об авторе

Соболева Мария Сергеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, e-mail: martimser@mail.ru, ORCID: 0000–0002–5452–0584.

Лоскутова Екатерина Ефимовна — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института; ФГАОУ ВО РУДН, e-mail: ekaterinaloskuttova@gmail.com, ORCID iD 0000–0002–1514–0941.

Author information

Mariia S. Soboleva, Candidate of Biology, Associate Professor of the Department Pharmacology and Clinical Pharmacology, The Far Eastern State Medical University, e-mail: martimser@mail.ru, ORCID: 0000–0002–5452–0584.

Ekaterina E. Loskutova — Doctor of Pharmaceutical sciences, Head of Department of Organization and Economics of Pharmacy of medical faculty of Peoples' Friendship University, e-mail: ekaterinaloskuttova@gmail.com, ORCID: 0000–0002–5452–0584.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 378.22

Квалификационная характеристика бакалавра лечебного дела

**О. В. Сироткина, Т. Н. Ищук, В. А. Лапотников,
И. С. Голубева, Е. В. Пармон, Е. В. Шляхто**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию
29.07.20 и принята к печати 02.10.20.*

Резюме

По определению Всемирной организации здравоохранения, фельдшер (от нем. feldscher) — это медицинский работник, который предоставляет различные медицинские услуги, ограниченные экстренным лечением и практикой скорой помощи. В России, с одной стороны, потребность в фельдшере минимальна и не актуальна в городах, с другой стороны, эта профессия востребована на отдаленных территориях и в сельской местности в связи с дефицитом там врачебных кадров. Наиболее оптимальна подготовка фельдшера в рамках высшего образования уровня бакалавриата «Лечебное дело». **Целью** данной **работы** явилось структурирование квалификационной характеристики фельдшера, для чего были проанализированы международный опыт подготовки и оценки профессиональной квалификации медицинской сестры и помощника врача (за рубежом не существует фельдшеров), трудовые функции, выполняемые российскими фельдшерами, участковыми врачами, врачами общей практики и перспективы развития компетенций фельдшера, подготовленного в рамках образовательной программы бакалавриата «Лечебное дело».

Ключевые слова: фельдшер, квалификационные характеристики, бакалавриат «Лечебное дело»

Для цитирования: Сироткина О. В., Ищук Т. Н., Лапотников В. А., Голубева И. С., Пармон Е. В., Шляхто Е. В. Квалификационная характеристика бакалавра лечебного дела. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):598–606. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-598-606

Qualification characteristic of a bachelor of general medicine

O. V. Sirotkina, T. N. Ischuk, V. A. Lapotnikov, I. S. Golubeva, E. V. Parmon, E. V. Shlyakhto
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Olga V. Sirotkina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: sirotkina_ov@almazovcentre.ru

*Received 29 July 2020;
accepted 2 October 2020.*

Abstract

As defined by the World health organization, a paramedic (from German feldscher) is a medical professional who provides various medical services, limited to emergency treatment and the practice of ambulance. In Russia, on the one hand, the need for a paramedic is minimal and not relevant in big cities, on the other hand, this profession is in demand in remote areas and in rural areas due to the shortage of doctors there. This contradiction can be resolved when training a paramedic in the framework of higher education at the bachelor's level "General medicine". The purpose of this work was to structure the qualification characteristics of a paramedic, for which we analyzed the international experience of training and assessing the professional qualifications of a paramedic, the work functions performed by a paramedic and a general practitioner and the prospects for the development of a paramedic's competence, prepared within the framework of the educational program bachelor's degree "General medicine".

Key words: paramedic, qualifications, bachelor's degree in general medicine

For citation: Sirotkina OV, Ischuk TN, Lapotnikov VA, Golubeva IS, Parmon EV, Shlyakhto EV. Qualification characteristic of a bachelor of general medicine. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):598–606. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-598-606

Введение

По определению Всемирной организации здравоохранения, фельдшер (от нем. Feldscher) — это медицинский работник, который предоставляет различные медицинские услуги, ограниченные экстренным лечением и практикой скорой помощи [1]. В Российской Федерации фельдшер оказывает первичную доврачебную медико-санитарную помощь [2]. Международная стандартная классификация профессий относит фельдшера к категории «среднего медицинского персонала практикующих парамедиков» [1]. Однако при описании квалификации медицинских работников здравоохранения Российской Федерации необходимо строго руководствоваться определением термина «квалификация», представленным в федеральных законах. Трудовым кодексом Российской Федерации (статья 195.1. По-

нятия квалификации работника, профессионального стандарта) определено, что квалификация работника — это уровень знаний, умений, профессиональных навыков и опыта работы [3]. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (Статья 2. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе) трактует термин «квалификация» как уровень знаний, умений, навыков и компетенций, характеризующий подготовленность к выполнению определенного вида профессиональной деятельности [4]. В настоящее время существует двойственное отношение к профессиональной роли фельдшера в отечественном здравоохранении. С одной стороны, потребность в фельдшере минимальна и не актуальна в городах и на территориях с большой плотностью населения из-за развития общеврачебной практики, в которой

основную лечебно-диагностическую нагрузку несет врач, а также вследствие внедрения в медицинскую практику высокотехнологичных видов помощи, в осуществлении которых фельдшер не принимает участия. С другой стороны, эта профессия востребована в связи с необходимостью развития первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) на отдаленных территориях и в сельской местности и дефицитом врачебных кадров в ней. Данное противоречие может быть разрешено при подготовке фельдшера в рамках высшего образования уровня бакалавриата «Лечебное дело».

Целью данной работы явилось структурирование квалификационной характеристики фельдшера общей (лечебной) практики уровня бакалавриата «Лечебное дело» в рамках выполнения проекта Российского кардиологического общества (РКО) «Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела». Для достижения данной цели необходимо: 1) проанализировать международный опыт подготовки и оценки профессиональных аналогичных фельдшеру квалификаций; 2) сравнить трудовые функции, выполняемые фельдшером и врачом общей практики (участковым врачом); 3) проанализировать перспективы развития компетенций фельдшера общей лечебной практики, подготовленного по бакалаврской программе по специальности «Лечебное дело».

Результаты и их обсуждение

В настоящее время в Российской Федерации фельдшер со средним профессиональным образованием (СПО) может работать в должности заведующего фельдшерско-акушерским пунктом (ФАП), заведующего здравпунктом, заведующего кабинетом медицинской профилактики, фельдшера скорой медицинской помощи (СМП) и старшего фельдшера, фельдшера по приему вызовов СМП и передачи их выездным бригадам СМП [5]. В случаях производственной необходимости и жизненных обстоятельств фельдшер после освоения соответствующей программы профессиональной переподготовки может работать и на других должностях среднего медицинского персонала [5].

Медицинский работник, по подготовке и компетенциям соответствующий российскому фельдшеру, имеет различные названия в других странах. В США, как и в странах Европы, это помощник врача (ассистент врача), клинический работник. В англоговорящих странах подготовка ассистента врача для работы в больницах и общеврачебной (семейной) практике осуществляется в университетах по двухлетней программе магистратуры. За рубежом работа бригад

СМП проводится в основном по двум моделям: англо-американской и европейской. В англоговорящих странах, как правило, работают парамедицинские бригады СМП, задача которых — оказание неотложной помощи и быстрая транспортировка пациента в приемное отделение. Европейская модель включает бригады парамедиков и врачей. Бригада СМП с врачом направляется на сложные случаи, где может потребоваться медицинская помощь, требующая специальных врачебных знаний, умений и навыков. Решение о выборе бригады принимает диспетчер, исполняющий специальную трудовую функцию по инструкции. При этом в составе бригад скорой помощи нет медицинского работника по уровню и срокам подготовки, соответствующего российскому фельдшеру. Вызовы обеспечивают парамедики, прошедшие базовый курс первой медицинской помощи. Задача парамедиков — определить тяжесть состояния пациента по алгоритму, провести стандартные пособия по поддержанию жизни и быстро доставить в госпиталь.

В Венгрии для служб СМП ведется подготовка медицинского спасателя в системе высшего медицинского образования [6–9]. Однако другие страны бывшего социалистического лагеря и прибалтийские республики, входившие в состав Советского Союза, отказались от подготовки фельдшеров и переориентировались на подготовку медицинских сестер с разным диапазоном компетенций, соответствующих направлению их работы. Это позволило делегировать часть врачебных функций наиболее квалифицированным медицинским сестрам, что было обусловлено не только необходимостью повышения престижа профессии медицинской сестры, но и политической и экономической ориентацией этих стран, характеризующихся небольшими размерами территории и транспортной доступностью медицинской помощи [7–9].

Приоритетными направлениями при реформировании среднего медицинского образования в Российской Федерации в период 1990–2000 годов были выбраны вопросы подготовки и практической работы медицинской сестры. При этом квалификация «фельдшер» не исчезла из отечественной номенклатуры благодаря геополитическим особенностям страны, разнице и особенностям жизни в центральных областях и отдаленных регионах. В системе медицинской помощи нашей страны в настоящее время, как и в прошлом, фельдшер — это один из основных кадровых ресурсов медицинских организаций ПМСП и СМП в сельской местности и на отдаленных территориях [2].

Фельдшеры являются «брендом» отечественной медицины, самостоятельно выполняющими в боль-

шом объеме функции врача-лечебника, акушерки, эпидемиолога, зубного врача, медицинской сестры и водителя автомобиля скорой помощи. Особенно актуальна для обеспечения доступности медицинской помощи работа фельдшеров ФАП в районах с низкой плотностью населения. При этом формально, по нормативным документам, фельдшеры оказывают доврачебную помощь и относятся к среднему медицинскому персоналу [10].

На начало 2019 года в Российской Федерации функционировало 33,6 тыс. ФАПов, в которых оказывалась доврачебная ПМСП 37327 тысячам жителей сел и отдаленных поселков [11–13]. Фельдшеры ФАПов в настоящее время — реальные исполнители государственных программ и соблюдения конституционных прав граждан на доступную и качественную медицинскую помощь.

Также фельдшеры — основной состав бригады СМП. Из 49088 тыс. общепрофильных бригад СМП больше трети (37907 тыс.) являются фельдшерскими. Фельдшеры входят и в состав 4001 бригады специализированной СМП [11–13]. С учетом цели и задач национальной программы «Здравоохранение» для работы в составе 1300 новых мобильных медицинских комплексов, оснащенных современным лабораторно-диагностическим оборудованием, потребуются фельдшеры с новыми компетенциями и высокой квалификацией. Фельдшеры, работающие в составе медицинской бригады такого мобильного комплекса, а в зависимости от региональных особенностей и возглавляющие их, должны обладать расширенными компетенциями, знаниями, умениями, навыками и правами принятия самостоятельных решений и действий, позволяющими рационально применять современное лечебно-диагностическое оборудование, осуществлять дистанционное консультирование и обмен информацией с помощью современных информационных технологий. Их задача — обеспечить повышение доступности и качества медицинской помощи гражданам Российской Федерации, и в первую очередь — в малонаселенных и труднодоступных районах [11].

Анализ трудовых функций, профессиональных компетенций и прямых обязанностей врача-терапевта — участкового (врача общей практики) и фельдшера [2, 14, 15] — показывает, что трудовые функции фельдшера во многом сопоставимы с врачебными и могут позволить ему при отсутствии врача вести самостоятельную лечебно-диагностическую деятельность в стандартных клинических ситуациях [16, 17].

В рамках проекта РКО «Совершенствование непрерывного медицинского развития специалистов лечебного дела» был проведен опрос фельдшеров,

а также участковых врачей-терапевтов, педиатров, врачей общей практики, которым были заданы вопросы, в том числе — об удовлетворенности своей работой, о возложенных функциональных обязанностях, о материально-технической базе учреждений здравоохранения, об участии в системе непрерывного медицинского образования и тому подобное.

В анкетировании участвовал 91 фельдшер из 4 федеральных округов РФ. При этом большую часть (34,8%) составили специалисты в возрасте 31–45 лет, 30,3% — в возрасте 46–55 лет, 15,7% — 55–60 лет, 4,5% — старше 61 года, 9% молодых специалистов до 25 лет и 5,6% — 26–30 лет. Данная ситуация свидетельствует о том, что через 15–20 лет в ФАПах количество фельдшеров уменьшится в 3–6 раз, и эта тенденция будет сохраняться, если не будут предприняты интенсивные качественные меры. 74,2% фельдшеров исполняют отдельные функции врача-участкового, больше половины которых довольны своей работой. Однако респонденты отметили трудности, с которыми они сталкиваются, ранжируя их следующим образом: на первом месте — слабая материально-техническая база, в том числе отсутствие автотранспорта, необходимость капитального ремонта ФАПа, отсутствие Интернета и компьютеров; на втором месте — большой объем работы; на третьем месте — низкая зарплата. По мнению самих фельдшеров (87,2%), они пользуются у населения большим доверием и авторитетом. 72,2% фельдшеров готовы и хотят повысить уровень своего медицинского образования. Перечень выполняемых трудовых функций у большинства респондентов включает функции собственно фельдшера, а также участкового врача-терапевта, медицинской сестры процедурного кабинета, акушерки, а иногда санитаря. При посещении ФАП в декабре 2019 года — январе 2020 года эксперты РКО в беседах с фельдшерами выяснили, что фельдшеры часто выходят за рамки доврачебной помощи, оказывая гражданам врачебную помощь, так как обстоятельства не позволяют быстро добраться до центральной районной больницы или до врачебной амбулатории. Возможность ошибки в таких случаях высока, но фельдшеры берут на себя ответственность за превышение полномочий в интересах пациентов.

Среди участвующих в опросе врачей также наибольшее количество было в возрасте 31–45 лет — 36,7%, 26,7% — в возрасте 46–55 лет, 20% — 55–60 лет и старше 60 лет — 10%. Большинство респондентов отметили существенный дефицит медицинских кадров в своих лечебных учреждениях, включая врачей-терапевтов, педиатров и фельдшеров. Врачи, работающие в одной бригаде с фельдшером, в большинстве случаев довольны его работой,

отмечают способность фельдшера работать самостоятельно и при необходимости заменить врача. На вопрос: «Сопоставимы ли функции фельдшера и участкового врача-терапевта при оказании первичной медико-санитарной помощи?» 33,3% врачей ответили утвердительно, а 53,5% выбрали ответ «не в полной мере». При этом на вопрос: «Доверили бы вы своих пациентов с типичными заболеваниями/состояниями в стандартных ситуациях фельдшеру?» утвердительно и отрицательно ответили равное количество опрошиваемых — 43,3%. Примечательно, что когда в данный вопрос внесли дополнение «...при условии подготовки фельдшера в вузе...», то утвердительно ответили уже 86,7% опрошенных врачей.

Возможность выполнения фельдшером трудовых функций участковых терапевтов и педиатров не случайна. Подготовка фельдшера в соответствии с требованиями действующего федерального государственного образовательного стандарта дает ему возможность, в случае производственной необходимости и права каждого гражданина страны на доступную и качественную медицинскую помощь, выполнять трудовые функции участкового терапевта (врача общей практики). Основные трудовые функции фельдшера, которые внесены в проект его профессионального стандарта и в перечень видов ПМСП населению, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении Положения об организации оказания ПМСП взрослому населению», по своему содержанию близки таковым врача-терапевта участкового (врача общей практики) [2, 14, 15, 18, 19].

Однако в России, как и почти во всех экономически развитых странах, сформировалась проблема не столько дефицита кадров, сколько проблема их неравномерного распределения с концентрацией большей части специалистов в городах и наличием значительного дефицита в сельской местности. В России также отмечается проблема несоответствия между сложившейся профессионально-квалификационной структурой и потребностями местного населения в медицинских услугах. Проблема кадрового дефицита и структурных диспропорций особенно резко выражена в экономически депрессивных регионах [12, 13, 20, 21]. О низком имидже фельдшера в настоящее время говорят результаты подготовки специалистов среднего звена для сферы здравоохранения, которую осуществляют 428 организаций СПО, 19 центров повышения квалификации работников здравоохранения, факультеты среднего образования 28 вузов Минздрава России и медицинские факультеты 17 университетов Мин-

обнауки России, вузов субъектов РФ и негосударственных вузов. В указанных образовательных организациях в 2018 году выполнили программы обучения, прошли аккредитацию и получили право на допуск к осуществлению профессиональной деятельности без дополнительной подготовки, в том числе на должностях специалистов «первичного звена» здравоохранения — 45792 человека (70,4%) из 65000 человек, принятых на обучение в 2014–2015 годах [11–13]. Из них по специальности 31.02.01 — Лечебное дело, квалификация «фельдшер» — 10,4 тысячи человек, но пополнили фельдшерские кадры в медицинских организациях федерального и муниципального подчинения только 1,7 тысячи выпускников [12, 13].

Анализ ситуации показал, что проблема качества подготовки и дефицита фельдшерских кадров связана не столько с возможностями образовательных организаций, профессорско-преподавательским составом, материально-техническим обеспечением, взаимодействием с работодателями, но в первую очередь с отсутствием взаимосвязанной, интегрированной системы (модели) подготовки медицинских кадров со средним и высшим образованием по направлению «Лечебное дело». Реальные потребности отечественного здравоохранения в фельдшерских кадрах требуют интеграции программ СПО и высшего профессионального образования по направлению подготовки «Лечебное дело» и определения перечня необходимых компетенций и трудовых функций для возможности автономной профессиональной деятельности фельдшера в мероприятиях по оказанию ПМСП. Более того, сегодня подготовка медицинских кадров, включая фельдшеров, должна учитывать развитие биомедицины и применение результатов современной науки и техники, цифровизацию медицины и развитие информационных технологий [9, 22–25].

В соответствии с действующим федеральным государственным образовательным стандартом специалитета по специальности «Лечебное дело» [14], продолжительность подготовки терапевта участкового составляет 5 лет 10 месяцев. Студентам, выполнившим учебную программу 4–5 курсов, разрешено работать медицинской сестрой, но не фельдшером [26], хотя они проходят врачебную практику в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом специалитета «Лечебное дело» [14]. В то же время работодатели крайне заинтересованы в подготовке фельдшеров, способных к самостоятельной работе без врача при оказании медицинской помощи пациенту в случаях типичных проявлений заболеваний и проведении профилактических мероприятий. Об этом свидетельствуют как

результаты опроса, так и приказ Минздравсоцразвития России от 23.03.2012 № 252н [27] о привлечении фельдшеров к выполнению функций участкового врача.

Представляется целесообразным в новые образовательные стандарты (интегрированные между собой) многоуровневой системы подготовки по специальности «Лечебное дело»: фельдшер — фельдшер (бакалавр) — врач-лечебник (терапевт участковый) — врач-терапевт (ординатура) — включить развернутую характеристику каждой квалификации, четкое разграничение их трудовых функций и преемственность в лечении пациента при переходе из сферы полномочий одного специалиста в другую. При этом необходимо учесть как потребность в фельдшерских кадрах, так и затраты на приобретение и повышение каждого уровня знаний (курс обучения), чтобы была реализована возможность (для тех, кто освоил этот курс) выполнения конкретных трудовых функций медицинских работников, в которых нуждается практическая медицина. Вкратце квалификационные характеристики данных уровней включают в себя следующее: фельдшер СПО оказывает первичную доврачебную медико-санитарную помощь; фельдшер (бакалавр) оказывает первичную доврачебную медико-санитарную помощь и первичную врачебную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях (в отсутствие врача — участкового терапевта, педиатра, общей практики); врач-лечебник (участковый терапевт) оказывает первичную врачебную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях; врач-терапевт (обобщенная трудовая функция (ОТФ) — уровень А) оказывает специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях; врач-терапевт (ОТФ — уровень В) оказывает специализированную медико-санитарную помощь в стационарных условиях.

Разработку новых учебных программ и образовательных технологий, соответствующих целям и задачам развития отечественного здравоохранения и современной парадигме медицины, а также их апробирование могут осуществлять на принципах партнерства вузы, колледжи, научно-исследовательские институты, национальные медицинские исследовательские центры, участвующие в подготовке медицинских кадров и располагающие соответствующими кадровыми, научными и техническими ресурсами.

Заключение

Таким образом, демографическая ситуация, данные о состоянии здоровья населения страны, размеры и география ее территории, цели и задачи

долгосрочной программы развития здравоохранения Российской Федерации свидетельствуют, что подготовку фельдшера общей лечебной практики (бакалавра) и его трудовые функции необходимо ориентировать на обеспечение медицинских организаций ПМСП, мобильных (выездных) форм ее оказания с возможностью применения современных методов диагностики и лечения, дистанционного консультирования и цифровых технологий управления лечебно-диагностическим процессом, повышения качества, безопасности и доступности медицинской помощи в районах с низкой плотностью населения. РКО разрабатывает 4-уровневую модель образования по специальности «Лечебное дело» с нарастанием профессиональной компетентности от уровня к уровню: фельдшер (СПО) — фельдшер общей лечебной практики (бакалавриат) — врач-лечебник (терапевт участковый после специалитета) — врач-терапевт (после ординатуры), как мощный ресурс здравоохранения, модель интеграции и преемственности образовательных стандартов и программ обучения в области лечебного дела.

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 (2010). "Occupation group: paramedical practitioners. Feldsher (Examples of occupations)". *Classifying Health Workers (Geneva)*: page 4/14 in PDF [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/hrh/statistics/Health_workers_classification.pdf.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 года № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» с изменениями и дополнениями от 23 июня, 30 сентября 2015 года, 30 марта 2018 года, 27 марта 2019 года [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/70195856/>. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 15, 2012 No. 543n "On Approval of the Regulations on the Organization of Primary Health Care for the Adult Population" as amended on June 23, September 30, 2015, March 30, 2018, March 27, 2019 of the year [Electronic resource]. URL: <http://base.garant.ru/70195856/>. In Russian].
3. Трудовой кодекс Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12125268/>. [Labor Code of the Russian Federation. [Electronic resource]. URL: <http://base.garant.ru/12125268/>. In Russian].
4. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. [Federal Law of December 29, 2012 No. 273-FZ "On Education in the Russian Federation" [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. In Russian].
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 февраля 2016 года № 83н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам

со средним медицинским и фармацевтическим образованием» [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/71348254/>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 10, 2016 No. 83n “On approval of the qualification requirements for medical and pharmaceutical workers with secondary medical and pharmaceutical education” [Electronic resource]. URL: <http://base.garant.ru/71348254/>. In Russian].

6. Харлашина Е. В., Образцов П. И. Особенности современной системы подготовки среднего медицинского персонала во Франции. Ученые записки Орловского государственного университета. Научные труды. 2012;2:354–357. [Kharlachina EV, Obraztsov PI. The peculiarities of modern system training of the nursing staff in France and the perspectives of its development. Uchenye Zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Scientific Notes of the Oryol State University. 2012;2:354–357. In Russian].

7. Калининская А. А., Гаджиева Л. А., Гажева А. В., Сулькина Ф. А., Терентьева Д. С. Деятельность медицинской сестры в России и за рубежом. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017;1:19–24. [Kalininskaya AA, Gadzhieva LA, Gazheva AV, Sulkina FA, Terentyeva DS. Activity of a nurse in Russia and abroad. Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki = Modern Issues of Health Care and Medical Statistics. 2017;1:19–24. In Russian].

8. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Маевская В. А., Балахонov А. В., Ханикетт С. Г. Российское и зарубежное медицинское образование. Аккредитация и образование. 2009;30 [Электронный ресурс]. URL: https://akvobr.ru/rossiiskoe_i_zarubezhnoe_meditsinskoe_obrazovanie.html. [Churilov LP, Stroyev YuI, Mayevskaya VA, Balakhonov AV, Hanikett SG. Russian and foreign medical education. Akkreditatsiya v Obrazovanii = Accreditation in Education. 2009;30 [Electronic resource]. URL: https://akvobr.ru/rossiiskoe_i_zarubezhnoe_meditsinskoe_obrazovanie.html. In Russian].

9. Коновалов В. М., Квасова М. О., Довмалова Т. С., Булычева О. С. Организационная структура скорой медицинской помощи в зарубежных странах. Международный студенческий научный вестник. 2015;2:2 [Электронный ресурс]. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=13054>. [Konovalov VM, Kvasova MO, Dovmalova TS, Bulycheva OS. Organizational structure of emergency medical care in foreign countries. Mezhdunarodniy Studencheskiy Nauchniy Vestnik = International Student Scientific Bulletin. 2015;2:2 [Electronic resource]. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=13054>. In Russian].

10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 июля 2010 года. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/12178397/>. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of July 23, 2010. No. 541n “On approval of the Unified qualification reference book of positions of managers, specialists and employees”, section “Qualification characteristics of positions of workers in the health sector” [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/12178397/>. In Russian].

11. Доклад «Об итогах работы министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году и задачах на 2019 год» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2018-godu-i-zadachah-na-2019-god>. [Report “On the results of the work of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2018 and tasks for 2019”.

[Electronic resource]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii/kollegiya-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2018-godu-i-zadachah-na-2019-god>. In Russian].

12. Российский статистический ежегодник. Стат. сб. М.: Росстат, 2019 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gks.ru/folder/210/document/12994>. [Russian statistical annual book. Statistical collection. M.: Rosstat, 2019 [Electronic resource]. URL: <https://www.gks.ru/folder/210/document/12994>. In Russian].

13. Россия в цифрах. Крат. стат. сб. М.: Росстат, 2018 [Электронный ресурс]. URL: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/rusfig/rus18.pdf. [Russia in numbers. Short statistical collection. M.: Rosstat, 2018 [Electronic resource]. URL: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/rusfig/rus18.pdf. In Russian].

14. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 года № 95 «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта Высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 — Лечебное дело (уровень специалитета)» [Электронный ресурс]. URL: <http://fgosvo.ru/news/2/1807>. [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of February 9, 2016 No. 95 “On the approval of the Federal State Educational Standard of Higher Education in the field of training 31.05.01 — General Medicine (specialist level)” [Electronic resource]. URL: <http://fgosvo.ru/news/2/1807>. In Russian].

15. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 12 мая 2014 года № 514 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 31.02.01 — Лечебное дело» [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/70679016/>. [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated May 12, 2014 No. 514 “On the approval of the federal state educational standard of secondary vocational education in the specialty 31.02.01 — General medicine” [Electronic resource]. URL: <http://base.garant.ru/70679016/>. In Russian].

16. Артамонова О. А. Оценка профессиональной подготовки врачей и фельдшеров в системе первичного здравоохранения. 14.00.05 — Внутренние болезни, 14.00.33 — Общественное здоровье и здравоохранение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. [Artamonova OA. Assessment of the professional preparedness of doctors and paramedics in the primary health care system. PhD Thesis Abstract. Perm, 2007. In Russian].

17. Подольская М. Н. Профессиональная роль фельдшера в современной России. 14.02.05 — Социология медицины: автореф. дис. ... канд. социол. наук. Волгоград, 2013. [Podolskaya MN. The professional role of a paramedic in modern Russia. PhD Thesis Abstract. Volgograd, 2013. In Russian].

18. Проект Приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «Об утверждении профессионального стандарта «Фельдшер» (подготовлен Минтрудом России 17.08.2018) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56664000/>. [Draft Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation “On the approval of the professional standard “Paramedic” (prepared by the Ministry of Labor of Russia on 17.08.2018)” [Electronic resource]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/56664000/>. In Russian].

19. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 21 марта 2017 года № 293н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/71648500/>. [Order of the Ministry of Labor and Social

Protection of the Russian Federation of March 21, 2017 No. 293n “On the approval of the professional standard “General practitioner” (district therapist)” [Electronic resource]. URL: <http://base.garant.ru/71648500/>. In Russian].

20. Дьяченко В. Г., Костакова Т. А. Проблемы кадровой политики здравоохранения Дальневосточного федерального округа. I Медицинский форум Сибири: сборник материалов конференции. Новосибирск. 2011; 50–52. [Dyachenko VG, Kostakova TA. Problems of health personnel policy in the Far Eastern Federal District. I Medical Forum of Siberia: collection of conference materials. Novosibirsk. 2011; 50–52. In Russian].

21. Кульман Э. «Ответственные профессионалы» и «разборчивые клиенты»: изменения во взаимодействии медицинских профессионалов, государства и общества. Социальная динамика и трансформация профессиональных групп в современном обществе. Под. ред. В. А. Мансурова. М.: Изд-во Института социологии РАН, 2007. [Kulman E. “Responsible professionals” and “discerning clients”: changes in the interaction of medical professionals, government and society. Social dynamics and transformation of professional groups in modern society. Ed. by Mansurov VA. Moscow: Publishing house of the Institute of Sociology of the Russian Academy of Sciences, 2007. In Russian].

22. Указ президента Российской Федерации от 07.05.2018 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2014 года» [Электронный ресурс]. URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>. [Decree of the President of the Russian Federation dated 07.05.2018 “On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2014” [Electronic resource]. URL: <http://kremlin.ru/acts/bank/43027>. In Russian].

23. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Национальный проект «Здравоохранение» [Электронный ресурс]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2018/7/25/1532512237.26174-1-15781.pdf>. [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 “On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024”. National project “Health” [Electronic resource]. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2018/7/25/1532512237.26174-1-15781.pdf>. In Russian].

24. Карпов О. Э., Субботин С. А., Шишканов А. В., Замытин М. Н. Цифровое здравоохранение. Необходимость и предпосылки. Врач и информационные технологии. 2017; 3: 7–21. [Karpov OE, Subbotin SA, Shishkanov DV, Zamyatin MN. Digital public health. Necessity and background. Vrach i Informatsionnye Tekhnologii = Information Technologies for the Physician. 2017; 3: 7–21. In Russian].

25. Шляхто Е. В., Конради А. О. Медицина, основанная на ценности, — новая парадигма в здравоохранении. Ремедиум. 2018; 3(163): 4–8. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Medicine based on value — a new paradigm in health care. Remedium. 2018; 3(163): 4–8. In Russian].

26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июня 2016 года № 419н «Об утверждении Порядка допуска лиц, не завершивших освоение образовательных программ высшего медицинского или высшего фармацевтического образования, а также лиц с высшим медицинским или высшим фармацевтическим образованием к осуществлению медицинской деятельности или фармацевтической деятельности на должностях среднего медицинского или среднего фармацевтического персонала» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_202449/. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June

27, 2016 No. 419n “On approval of the Procedure for admitting persons who have not completed the development of educational programs of higher medical or higher pharmaceutical education, as well as persons with higher medical or higher pharmaceutical education to carry out medical activities or pharmaceutical activities in positions paramedical or paramedical personnel” [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_202449/. In Russian].

27. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.03.2012 года № 252н (ред. от 31.10.2017) «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты» [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129222/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 23.03.2012 No. 252n (as amended on 31.10.2017) “On approval of the Procedure for imposing on a paramedic, a midwife by the head of a medical organization in organizing the provision of primary health care and emergency medical care of certain functions of the attending doctor for the direct provision of medical care to the patient during the period of observation and treatment, including the appointment and use of drugs, including narcotic drugs and psychotropic drugs” [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129222/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadff518/. In Russian].

Информация об авторах

Сироткина Ольга Васильевна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: sirotkina_ov@almazovcentre.ru;

Ищук Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации, управления и экономики здравоохранения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ishchuk_tn@almazovcentre.ru;

Лапотников Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сестринского дела ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: lapotnikov_va@almazovcentre.ru;

Голубева Ирина Сергеевна — заведующая Департаментом дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: golubeva_is@almazovcentre.ru;

Пармон Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент, директор Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: parmon_ev@almazovcentre.ru;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru.

Author information

Olga V. Sirotkina, PhD in Biology Sciences, DSc, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: sirotkina_ov@almazovcentre.ru;

Tatyana N. Ischuk, PhD, Associate Professor, Department of Organization, Management and Economics of Health Care, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ischuk_tn@almazovcentre.ru;

Viktor A. Lapotnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Nursing, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: lapotnikov_va@almazovcentre.ru;

Irina S. Golubeva, Head, Department of Continuing Professional Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: golubeva_is@almazovcentre.ru;

Elena V. Parmon, MD, PhD, Associate Professor, Director, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: parmon_ev@almazovcentre.ru;

Evgeniy V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS, General Director, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru.