

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

Чумакова Г. А. (Барнаул)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Волков В. С. (Тверь)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Ланфан К. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Слайт П. (Великобритания)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапино Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

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

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

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

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

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

по каталогу агентства «Роспечать»;
подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

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

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

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

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

G. A. Chumakova (Barnaul)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL COUNCIL

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

SINCE 1995

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

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

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

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

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

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

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

Содержание:

- 260 Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. **Индucedированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития**
- 269 Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. **Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении**
- 279 Бояринова М. А., Ротарь О. П., Ерина А. М., Паскарь Н. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Конради А. О. **Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ)**
- 291 Кулешова Э. В., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. **Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов**
- 300 Протасов К. В., Макарова А. С., Батёха В. И., Желтовский Ю. В. **Показатели жесткости аорты при дегенеративном аортальном стенозе**
- 309 Кузьмин О. Б., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Белянин В. В., Тулина Л. М. **Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии**
- 318 Ионов М. В., Емельянов И. В., Юдина Ю. С., Панарина С. А., Зверев Д. А., Авдонина Н. Г., Звартан Н. Э., Конради А. О. **Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов**

Content:

- 260 Chumakova G. A., Kuznetsova T. Y., Druzhilov M. A., Veselovskaya N. G. **Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms**
- 269 Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Trubina E. V. **Speckle-tracking echocardiography in early diagnosis of lipotoxic myocardial damage in epicardial obesity**
- 279 Boyarinova M. A., Rotar O. P., Erina A. M., Paskar N. A., Alieva A. S., Moguchaia E. V., Kolesova E. P., Konradi A. O. **Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study)**
- 291 Kuleshova E. V., Kuzmenko N. V., Pliss M. G., Tsyrlin V. A. **Mechanisms of beta-blockers antihypertensive action**
- 300 Protasov K. V., Makarova A. S., Batekha V. I., Zheltovskiy Y. V. **Aortic stiffness in degenerative aortic stenosis**
- 309 Kuzmin O. B., Landar L. N., Serdyuk S. V., Belyanin V. V., Tulina L. M. **Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy**
- 318 Ionov M. V., Emelyanov I. V., Yudina Yu. S., Panarina S. A., Zverev D. A., Avdonina N. G., Zvartau N. E., Konradi A. O. **Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up**

Содержание:

- 333** Пищулов К. А., Симакова М. А., Карпова Д. В., Моисеева О. М. **Использование компьютерной томографии в оценке степени тяжести пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**
- 341** Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Тишков А. В., Рейпольская Т. Ю. **Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений**
- 351** Яковчук Е. Д., Пенина Г. О. **Когнитивные функции, качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии у северян с позиции МКФ**
- 365** Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Деревянченко М. В. **Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии**
- 376** Конради А. О., Алиева А. С. **Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов**

Content:

- 333** Pishchulov K. A., Simakova M. A., Karpova D. V., Moiseeva O. M. **Computed tomography in assessing the severity of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension**
- 341** Zhloba A. A., Subbotina T. F., Tishkov A. V., Reypolskaya T. Yu. **Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker**
- 351** Yakovchuk E. D., Penina G. O. **Cognitive functions, quality of life in patients with dyscirculatory (vascular) encephalopathy II stage in northerners from the position of ICF**
- 365** Statsenko M. E., Streltsova A. M., Derevyanchenko M. V. **Fixed combination of ramipril and indapamide in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease: focus on the large arteries**
- 376** Konradi A. O., Alieva A. S. **Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination**



Глубокоуважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Артериальная гипертензия», посвященный особым формам артериальной гипертензии (АГ). Прежде всего — это АГ у больных с ожирением и ее резистентные формы. Индуцированное ожирением АГ действительно является особой формой АГ, имеющей уникальный патогенез, связанный с нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани. Результаты целого ряда эпидемиологических исследований выявили сильную прямую взаимосвязь между ожирением и уровнями артериального давления, а также риском развития АГ.

В целом у 65–78% больных АГ имеется избыточная масса тела или разные степени ожирения. Пациенты с АГ и ожирением характеризуются более высокими уровнями кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, а также резистентностью к лечению гипертензии, что позволяет отнести ожирение к факторам, в значительной степени определяющим сердечно-сосудистый риск при АГ. При этом ожирение является одним из самых неуправляемых заболеваний, как в мире,

так и в нашей стране. Возможно, это связано с недооценкой значимости этой проблемы и во врачебной среде, и среди населения. В новом номере журнала вы прочтете статьи о патогенезе индуцированного ожирением АГ, возможностях ранней диагностики повреждения миокарда у больных с эпикардиальным ожирением, сложных вопросах лечения АГ у лиц с жировым гепатозом. Да и само ожирение — очень непростое заболевание с разными фенотипами и клиническими проявлениями. В одной из статей вы прочтете о результатах эпидемиологического исследования о возможности трансформации метаболически здорового фенотипа ожирения в метаболически нездоровый фенотип, одним из проявлений которого является развитие АГ.

Резистентная гипертензия как особая форма АГ продолжает привлекать внимание медицинского сообщества и с научной, и с практической точки зрения из-за сложности ведения этой категории больных. В нашем журнале вы найдете статьи, в которых обсуждаются как медикаментозные, так и оперативные методы лечения резистентных форм АГ.

Пожалуй, к особым формам АГ следует отнести и ее сочетание с атеросклерозом. Высокая распространенность сочетания этих заболеваний, общность многих патогенетических механизмов, взаимное усиление риска неблагоприятных исходов требуют тщательного изучения этой проблемы с целью поиска наиболее эффективных алгоритмов лечения данной сложной категории больных. В нашем журнале представлена статья, посвященная этой проблеме.

В журнале представлен ряд других публикаций с интереснейшими результатами исследований наших авторов.

С пожеланиями интересного чтения
и крепкого здоровья,

Президент ООО «Антигипертензивная ЛИГА»,
д.м.н., профессор
Г.А. Чумакова

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.056.52-12-008.331

Индукцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития

Г. А. Чумакова^{1,2}, Т. Ю. Кузнецова³,
М. А. Дружилов³, Н. Г. Веселовская²

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Контактная информация:

Дружилов Марк Андреевич,
ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет»,
пр. Ленина, д. 33, Петрозаводск,
Россия, 185035.
Тел.: 8(8142)73–88–48.
E-mail: drmark1982@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.01.21 и принята к печати 08.04.21.

Резюме

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции в структуре модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Одной из основных причин данного тренда является увеличение распространенности ожирения, которое становится важным фактором риска повышения артериального давления (АД). Результаты многочисленных эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением, верифицированным по индексу массы тела (ИМТ), и уровнями АД, а также прогностическую роль ИМТ в отношении развития АГ. Вместе с тем в настоящее время не достигнут консенсус в отношении критерия ожирения, наиболее точно прогнозирующего риск развития АГ и ассоциированных осложнений. Данные проспективных наблюдательных исследований подтвердили большую прогностическую значимость в этом отношении показателей косвенной и прямой оценки абдоминальной и эктопической висцеральной жировой ткани. Эти факты легли в основу многочисленных работ, ставящих своей целью раскрытие патофизиологических механизмов формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, обзору которых посвящена данная статья.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, висцеральная жировая ткань

Для цитирования: Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268

Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms

G. A. Chumakova^{1,2}, T. Y. Kuznetsova³,
M. A. Druzhilov³, N. G. Veselovskaya²

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases, Kemerovo, Russia

³ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Corresponding author:

Mark A. Druzhilov,
Petrozavodsk State University,
33 Lenin avenue, Petrozavodsk,
185003 Russia.
Phone: 8(8142)73–88–48.
E-mail: drmark1982@mail.ru

Received 28 January 2021;
accepted 8 April 2021.

Abstract

In most countries worldwide, hypertension (HTN) occupies a leading position in the structure of modifiable risk factors for cardiovascular diseases and their complications. One of the main reasons for this trend is the increasing prevalence of obesity, which is becoming an important risk factor for high blood pressure (BP). The results of numerous epidemiological studies showed an association between obesity (assessed by body mass index (BMI)) and BP levels, as well as a prognostic role of BMI in relation to the development of HTN. However, there is currently no consensus on the obesity criterion that most accurately predicts the risk of HTN and associated complications. Data from prospective observational studies showed a greater prognostic value of indirect and direct indicators of abdominal and ectopic visceral adipose tissue. These facts stimulated research aimed at revealing the pathophysiological mechanisms of HTN in patients with overweight and obesity, which are reviewed in this article.

Key words: hypertension, obesity, visceral adipose tissue

For citation: Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(2):260–268. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) сегодня занимает лидирующие позиции в структуре модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1], а ее распространенность продолжает неуклонно увеличиваться, достигая в настоящее время 45 % среди взрослого населения [2]. Российскую Федерацию, как показали результаты проведенного в 2012–2013 годах эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, также отличает высокая распространенность (до 50,2 % среди лиц от 25 до 65 лет) и неудовлетворительный уровень контроля АГ (около 22,7 % среди всех гипертензивных пациентов) [3].

Несмотря на достигнутые успехи в коррекции отдельных факторов сердечно-сосудистого риска, прогнозируемое к 2025 году количество лиц с АГ

достигнет 1,5 миллиарда человек, что, несомненно, приведет к увеличению обусловленных АГ случаев инвалидности и смерти [1, 2]. Одной из основных причин данного тренда является увеличение распространенности ожирения [4], которое становится одним из лидирующих факторов риска повышения артериального давления (АД) [1]. В нашей стране, по данным вышеупомянутого исследования ЭССЕ-РФ, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² встречается в целом у 26,9 % мужчин и 30,8 % женщин, а анализ распространенности ожирения в динамике за последнее десятилетие свидетельствует об устойчивом росте данного показателя преимущественно среди лиц мужского пола [5].

Результаты целого ряда эпидемиологических исследований выявили взаимосвязь между ожирением,

верифицированным по ИМТ, и уровнями АД, а также прогностическую роль ИМТ в отношении развития АГ [6]. При этом ассоциация ожирения и АГ характеризуется отсутствием значимых половых различий показателя относительного риска (2,71 для мужчин и 2,52 для женщин) [5]. По данным «менделевских» исследований показано, что генетически обусловленное увеличение ИМТ на 1–2 единицы сопровождается ростом уровней систолического и диастолического АД на 0,7–0,9 и 0,5 мм рт. ст. соответственно [7, 8]. В целом, у 65–78% лиц с АГ регистрируется ИМТ, характерный для избыточной массы тела или ожирения [9].

Кроме того, пациенты с АГ и ожирением характеризуются более высокими уровнями сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [10], а также резистентной к лечению гипертензии [11], что позволило отнести ожирение к факторам, определяющим сердечно-сосудистый риск при АГ [2]. В настоящее время в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 данная взаимосвязь приобретает еще большую актуальность в отношении прогнозирования тяжести течения инфекционного заболевания и создания алгоритмов коррекции с целью профилактики развития серьезных осложнений [12, 13].

Вместе с тем в настоящее время не достигнут консенсус в отношении критерия ожирения, наиболее точно прогнозирующего риск развития АГ и ассоциированных осложнений [14]. Если в отдельных популяциях максимальным прогностическим значением характеризовался ИМТ [15, 16], то в других — косвенные показатели висцерального ожирения [17, 18].

Более того, отдельные проспективные наблюдательные исследования, в которых проводилась прямая количественная оценка абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ), продемонстрировали независимую прогностическую роль висцерального ожирения [19–22]. Так, объем абдоминальной ВЖТ, определяемый методом магнитно-резонансной томографии, в исследовании the Dallas Heart Study был более значимым предиктором развития АГ по сравнению с ИМТ и косвенными маркерами висцерального ожирения [19]. С. Sullivan с соавторами (2015) выявили взаимосвязь между увеличением абдоминальной ВЖТ, оцениваемой в динамике методом мультиспиральной компьютерной томографии, и развитием АГ [20]. Также подтверждена в ряде исследований и прогностическая роль сонографических показателей количественной оценки абдоминальной ВЖТ в отношении повышения АД [21, 22].

Наконец, крайне интересными с точки зрения изучения патофизиологических основ ассоциации

ожирения и АГ являются результаты исследований, посвященных оценке прогностической роли показателей эктопической ВЖТ [19, 22, 23]. В частности, М. Foster с соавторами (2011) показали, что пациенты, имеющие избыточное отложение висцерального жира вокруг почек, характеризовались более чем двукратным увеличением риска развития АГ, в том числе после учета ИМТ и количества абдоминального висцерального жира [23]. В исследовании the Dallas Heart Study максимальным прогностическим значением отличался показатель выраженности ретроперитонеальной ВЖТ [19]. Имеются данные, свидетельствующие о высоком прогностическом значении в данном контексте показателей оценки эпикардиальной жировой ткани, в частности эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира [22].

Эти факты легли в основу многочисленных работ, ставящих своей целью раскрытие патофизиологических механизмов формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, обзору которых посвящена данная статья.

Дисфункция вегетативной нервной системы

В различных исследованиях у пациентов с ожирением и АГ продемонстрирована дисфункция вегетативной нервной системы, проявляющаяся как увеличением активности симпатической нервной системы (СНС), так и нарушением барорецепторного и кардиопульмонального рефлексов [24, 25].

Среди факторов, определяющих степень гиперсимпатикотонии, основное значение имеют этническая принадлежность, пол и показатели количественной оценки ВЖТ [9], а наиболее значимый механизм ее развития связан с гиперлептинемией и гиперинсулинемией на фоне селективной лептино- и инсулинорезистентности [26].

Рецепторы к лептину в центральной нервной системе экспрессируются в различных участках головного мозга, в том числе в аркуатных ядрах, вентромедиальном и дорсолатеральном отделах гипоталамуса, вазомоторных центрах ствола мозга, а основной структурой, ответственной за реализацию симпатомиметических эффектов лептина, являются проопиомеланокортиновые нейроны аркуатных ядер гипоталамуса [27, 28]. Гиперлептинемия, как одно из проявлений дисбаланса секретируемых адипокинов, характерного преимущественно для висцерального ожирения, а также различные причины нарушения реализации физиологических эффектов лептина, среди которых основную роль играют пострецепторные нарушения, представляют основу селективной лептинорезистентности, проявляющейся в усилении его влияния на активность СНС

при снижении анорексигенных и метаболических эффектов [28].

Аналогичными «центральными» механизмами развития гиперсимпатикотонии при ожирении характеризуется и селективная инсулинорезистентность [29]. Кроме того, получены доказательства наличия рецепторов к инсулину на периферии, в частности, в каротидных телах, через которые осуществляется стимулирующее влияние инсулина на активность СНС [30]. Активацию хеморецепторного механизма могут осуществлять также лептин, провоспалительные цитокины (интерлейкины 1, 6, 10, фактор некроза опухоли- α) и активные формы кислорода [31]. Данный механизм задействован и при синдроме обструктивного апноэ во время сна, часто сочетающегося с избыточной массой тела и ожирением [32].

К гиперсимпатикотонии при ожирении приводит также и активация системной и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9].

Следует отметить, что в большей степени увеличивается активность почечной и мышечной СНС по сравнению с кардиальной [6]. Следствием же гиперактивации СНС является целый каскад патофизиологических звеньев, приводящих к развитию АГ и органических поражений, в том числе активация РААС, увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах, развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение артериальной жесткости, прогрессирование селективной лептино- и инсулинорезистентности и различных метаболических нарушений, а также активация системного воспалительного ответа [33].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Значение активации РААС в развитии АГ и ассоциированных осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением также было подтверждено многочисленными исследованиями [34]. У данных пациентов чаще отмечаются более высокая активность ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента плазмы, более высокие уровни ангиотензина II и альдостерона, а также увеличение экспрессии рецепторов к ангиотензину II первого и второго типов [35].

Механизмы активации РААС при ожирении представлены увеличением активности СНС, компрессией висцеральным жиром почечной ткани и активацией локальной РААС ВЖТ [36].

Факт секреции ангиотензиногена и ангиотензина II адипоцитами, в первую очередь, адипоцитами белой ВЖТ, и значительное ее увеличение у лиц с ожирением был доказан в различных исследованиях [34, 37]. Нарушается при ожирении и мета-

болизм самого ангиотензина II, что ассоциировано со снижением образования кардиопротекторного и вазодилатирующего ангиотензина 1–7 [37]. Кроме того, адипоциты осуществляют секрецию альдостерона, которая является только отчасти зависимой от действия ангиотензина II [38]. Также адипоциты продуцируют факторы секреции минералокортикоидов, в частности лептин и ассоциированный с комплементом C1q и фактором некроза опухоли- α протеин первого типа, которые стимулируют продукцию надпочечниками альдостерона независимым от влияния ангиотензина II путем [39].

При ожирении, как предполагается, возрастает и чувствительность минералокортикоидных рецепторов к действию альдостерона. Было показано увеличение экспрессии тубулярными эпителиальными клетками Rac1-гуанозинтрифосфат связывающего протеина, который активирует передачу сигнала через минералокортикоидные рецепторы [40].

Высокие уровни ангиотензина II и альдостерона приводят к увеличению реабсорбции натрия в почках, гиперактивации СНС, отрицательно влияют на эндотелиальную функцию и чувствительность тканей к инсулину, модулируют артериальную жесткость, а также сопровождаются различными метаболическими нарушениями [37, 39].

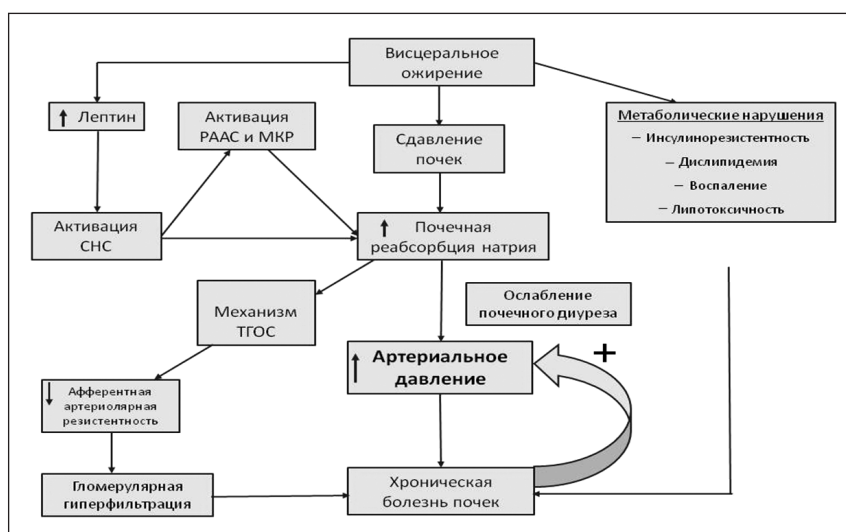
Роль почечных механизмов в формировании артериальной гипертензии при ожирении

Одним из основных механизмов повышения АД у лиц с избыточной массой тела и ожирением является изменение натрийуреза в почечных канальцах, которое является следствием как гиперактивации почечной СНС, РААС и минералокортикоидных рецепторов независимым от альдостерона путем, так и компрессии почечной ткани избыточным количеством висцеральной ретроперитонеальной жировой ткани и жировой ткани почечного синуса [6, 41, 42].

Увеличение реабсорбции натрия посредством тубулогломерулярного механизма обратной связи приводит к увеличению секреции ренина юкстагломерулярными клетками, сужению эфферентной и расширению афферентной артериолы, повышению внутриклубочкового давления и развитию альбуминурии высоких градаций, что является патофизиологической основой формирования в последующем гломерулосклероза и снижения скорости клубочковой фильтрации (рис. 1) [6, 41].

Экспансия почечной ВЖТ может распространяться и в почечный медуллярный экстрацеллюлярный матрикс, что сопровождается развитием воспаления и ремоделирования почечной ткани, снижением скорости кровотока в почечных канальцах и еще большим увеличением реабсорбции натрия [43].

Рисунок 1. Роль почечных механизмов в формировании индуцированной ожирением артериальной гипертензии [адаптировано с изменениями 5]



Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; МКР — минералокортикоидные рецепторы; СНС — симпатическая нервная система; ТГОС — тубулогломерулярная обратная связь.

Кроме того, на реабсорбцию натрия в проксимальных почечных канальцах оказывает прямой эффект инсулин — посредством активации натрий-водородного обменника третьего типа [44].

Эндотелиальная дисфункция и увеличение артериальной жесткости

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция и повышение артериальной жесткости являются наиболее ранними проявлениями развивающейся при избыточной массе тела и ожирении АГ [35]. В отдельных исследованиях было показано, что лица с ожирением и более высокими значениями показателей артериальной жесткости характеризуются более высокой частотой развития АГ [45].

Гиперинсулинемия посредством активации сигнального пути, опосредуемого митоген-активируемой протеинкиназой, сопровождается развитием сосудистого воспаления, гиперплазией эндотелиальных клеток, увеличением уровней эндотелина-1 и молекул адгезии [46]. Селективная инсулинорезистентность проявляется и снижением реализации вазодилатирующих сигналов инсулина, опосредуемых фосфоинозитол-3-киназой [47]. Кроме инсулина, в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности имеют также значение гиперлептинемия и селективная лептинорезистентность, увеличение уровней интерлейкина-6 и ингибитора активатора плазминогена-1, снижение уровня адипонектина [48, 49].

Особую роль приобретает дисфункция периваскулярной ВЖТ, приводящая к высвобождению провоспалительных адипокинов непосредственно в сосудистую стенку, что сопровождается развити-

ем воспаления и эндотелиальной дисфункции, фиброза экстрацеллюлярного матрикса, гиперплазией и изменением фенотипа гладкомышечных клеток, лежащих в основе аномально высокой артериальной жесткости [50].

Система натрийуретических пептидов

В развитии АГ и органических поражений при ожирении имеет значение и относительная недостаточность системы натрийуретических пептидов как составляющая нейрогуморального дисбаланса [51]. Развивающаяся при ожирении гиперинсулинемия сопровождается увеличением экспрессии рецептора типа С и неприлизина, ускоряющих клиренс биологически активных форм натрийуретических пептидов [52, 53].

Кроме того, с учетом многочисленных метаболических эффектов натрийуретических пептидов, среди которых отмечены стимуляция липолиза, ускорение окисления свободных жирных кислот, активация процесса “browning” или «коричневения» белых адипоцитов ВЖТ, увеличение секреции адипонектина, относительная их недостаточность может сопровождаться нарастанием дисфункции ВЖТ и различных метаболических нарушений, потенцируя механизмы формирования АГ [54].

Другие механизмы формирования артериальной гипертензии при ожирении

Проявлением дисбаланса секретируемых адипоцитами ВЖТ адипокинов является и снижение уровня адипонектина, что наряду с предполагаемой селективной адипонектинрезистентностью у пациентов с ожирением вносит вклад в формирование

АГ, преимущественно вследствие эндотелиальной дисфункции и увеличения артериальной жесткости [55, 56].

В развитии АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением также обсуждается роль дисфункции иммунного ответа, проявляющаяся в гиперактивации Т-клеток и нарушении их поляризации. Т-хелперы первого типа усиливают провоспалительные реакции и способствуют развитию оксидативного стресса, увеличивают инфильтрацию тканей M_1 -макрофагами, а Т-хелперы семнадцатого типа и $CD 8+$ клетки секретируют интерлейкин-17, участвующий в развитии сосудистого ремоделирования. Наоборот, Т-регуляторные клетки являются уникальной субпопуляцией Т-клеток, подавляющей провоспалительные реакции, секретирующей противовоспалительные цитокины и способствующей увеличению доли M_2 -макрофагов, увеличивающих чувствительность тканей к инсулину [57]. Наблюдающийся при висцеральном ожирении сдвиг соотношения в сторону превалирующих Т-хелперов над Т-регуляторными клетками способствует становлению АГ и сосудистого ремоделирования [58].

Гиперурикемия при висцеральном ожирении также вносит свой вклад в процессы формирования АГ посредством влияния на экспрессию рецепторов к ангиотензину II первого типа в сосудистой стенке, секрецию моноцитарного хемотаксического протеина-1, инфильтрацию макрофагами и развитие провоспалительного статуса ВЖТ. Гиперурикемия сопровождается отложением коллагеновых депо-

зитов в ткани почек, экспрессией остеопонтина, усиливающего продукцию ренина юкстагломерулярными клетками и снижающего уровни оксида азота в области macula densa [59].

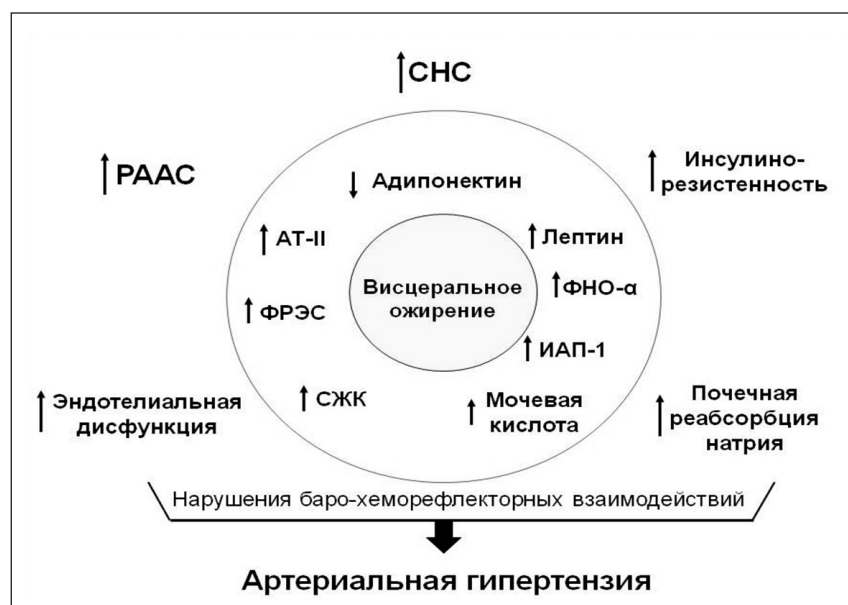
В основе ассоциации кишечной микробиоты и АГ при ожирении, по мнению ряда авторов, лежат снижение видового разнообразия микроорганизмов и увеличение соотношения Firmicutes/Bacteroides, а также метаболиты бактерий толстого кишечника, в том числе триметиламин, короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты и вырабатываемые грамотрицательными бактериями липополисахариды, приводящие к развитию системного воспалительного ответа, инсулинорезистентности и метаболическим нарушениям [60, 61].

Заключение

Анализируя вышеуказанные механизмы формирования АГ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в большинстве случаев можно сделать вывод о главенствующей роли в развитии того или иного патофизиологического звена повышения АД дисфункциональной ВЖТ в абдоминальном и эктопических висцеральных жировых депо и сопровождающего ее дисбаланса адипокинов в сторону гиперсекреции вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов, что стало основой создания так называемой obesity-центрической теории патогенеза АГ (рис. 2) [62].

Этот подход позволяет говорить об АГ, развивающейся при висцеральном ожирении, как об особой

Рисунок 2. Obesity-центрическая модель формирования артериальной гипертензии [адаптировано с изменениями 55]



Примечание: СНС — симпатическая нервная система; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АТ-II — ангиотензин II; ФРЭС — фактор роста эндотелия сосудов; СЖК — свободные жирные кислоты; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

форме гипертензии с характерными этиопатогенетическими механизмами, клиническими особенностями течения, требующей проведения соответствующих методов немедикаментозной коррекции и назначения определенных групп антигипертензивных препаратов и являющейся одним из компонентов синдрома висцерального ожирения [63].

В соответствии с этим, наиболее целесообразным для данной формы АГ был бы термин «индуцированная ожирением АГ», предполагающий, в первую очередь, ее симптоматический характер. Такая интерпретация в значительной степени позволила бы оптимизировать алгоритмы ведения данных пациентов, в том числе тактику выбора лекарственной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
3. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya*. 2019;59(6):5–11. doi:10.18087/cardio.2019.6.2595. In Russian]. 4. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoal614362
5. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130. In Russian].
6. Hall J, do Carmo J, da Silva A, Wang Z, Hall M. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
7. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M et al. The role of adiposity in cardiometabolic traits: a Mendelian randomization analysis. *PLoS Med*. 2013;10(6):e1001474. doi:10.1371/journal.pmed.1001474

8. Holmes M, Lange L, Palmer T, Lanktree M, North K, Almoguera B et al. Causal effects of body mass index on cardiometabolic traits and events: a Mendelian randomization analysis. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):198–208. doi:10.1016/j.ajhg.2013.12.014
9. Shariq O, McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland Surg*. 2020;9(1):80–93. doi:10.21037/gs.2019.12.03
10. Reisin E, Graves J, Yamal J, Barzilay J, Pressel S, Einhorn P et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503–1513. doi:10.1097/HJH.0000000000000204
11. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and resistant hypertension: never ending story. *J Clin Hypertens*. 2019;21(10):1516–1518. doi:10.1111/jch.13669
12. Sattar N, McInnes I, McMurray J. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
13. Shah H, Khan M, Dhurandhar N, Hegde V. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol*. 2021;1–13. doi:10.1007/s00592-020-01636-z
14. Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Артамонова Г. В. и др. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):32–6. doi:10.26442/2075082X.2019.180168 [Tsygankova DP, Krivoshapova KE, Maksimov SA, Indukaeva EV, Shapovalova EB, Artamonova GV et al. Obesity and hypertension: the role of criteria. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):32–36. doi:10.26442/2075082X.2019.180168. In Russian].
15. Chen Z, Smith M, Du H, Guo Y, Clarke R, Bian Z et al. Blood pressure in relation to general and central adiposity among 500 000 adult Chinese men and women. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1305–1319. doi:10.1093/ije/dyv012
16. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Halsey J, Herrington W, López-Cervantes M, Lewington S et al. Adiposity and blood pressure in 110 000 Mexican adults. *Hypertension*. 2017;69(4):608–614. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08791
17. Luz R, Barbosa A, d'Orsi E. Waist circumference, body mass index and waist-height ratio: are two indices better than one for identifying hypertension risk in older adults? *Prev Med*. 2016;93:76–81. doi:10.1016/j.ypmed.2016.09.024
18. Hu L, Huang X, You C, Li J, Hong K, Li P et al. Prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Southern China. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170238. doi:10.1371/journal.pone.0170238
19. Chandra A, Neeland I, Berry J, Ayers C, Rohatgi A, Das S et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):997–1002. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.057
20. Sullivan C, Kahn S, Fujimoto W, Hayashi T, Leonetti D, Boyko E. Change in intra-abdominal fat predicts the risk of hypertension in Japanese Americans. *Hypertension*. 2015;66(1):134–140. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04990
21. Seven E, Thuesen B, Linneberg A, Jeppesen J. Abdominal adiposity distribution quantified by ultrasound imaging and incident hypertension in a general population. *Hypertension*. 2016;68(5):1115–1122. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07306
22. Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7–12. doi:10.15829/1560-

- 4071-2019-4-7-12 [Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2019;4:7–12. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-7-12. In Russian].
23. Foster M, Hwang S, Porter S, Massaro J, Hoffmann U, Fox C. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784–790. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315
24. Конради А. О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [Konradi AO. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches. *Russ J Cardiol*. 2013;(4):52–63. doi:10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. In Russian].
25. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, Trevano F, dell’Oro R, Corrao G et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state. *Hypertension*. 2019;74(2):349–358. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885
26. Bell B, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):397–404. doi:10.1007/s13679-016-0231-x
27. Da Silva A, do Carmo J, Wang Z, Hall J. The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(3):196–202. doi:10.1152/physiol.00061.2013
28. Чумакова Г. А., Отт А. В., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Шенкова Н. Н. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4:107–110. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-107-110 [Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Shenkova NN. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-107-110. 2015;4:107–110. In Russian].
29. Ward K, Bardgett J, Wolfgang L, Stocker S. Sympathetic response to insulin is mediated by melanocortin $\frac{3}{4}$ receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Hypertension*. 2011;57(3):435–441. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160671
30. Conde S, Ribeiro M, Melo B, Guarino M, Sacramento J. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? *J Physiol*. 2017;595(1):31–41. doi:10.1113/JP271684
31. Iturriaga R. Translating carotid body function into clinical medicine. *J Physiol*. 2018;596(15):3067–3077. doi:10.1113/JP275335
32. Dewan N, Nieto F, Somers V. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;147(1):266–274. doi:10.1378/chest.14-0500
33. Lambert E, Esler M, Schlaich M, Dixon J, Eikelis N, Lambert G. Obesity-Associated organ damage and sympathetic nervous activity. *Hypertension*. 2019;73(6):1150–1159. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11676
34. Cabandugama P, Gardner M, Sowers J. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.009
35. DeMarco V, Aroor A, Sowers J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44
36. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;378(1–2):1–14. doi:10.1016/j.mce.2012.06.021
37. Schütten M, Houben A, Leeuw P, Stehouwer C. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology*. 2017;32(3):197–209. doi:10.1152/physiol.00037.2016
38. Briones A, Dinh Cat A, Callera G, Yogi A, Burger D, He Y et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223
39. Dinh Cat A, Friederich-Persson M, White A, Touyz R. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):7–21. doi:10.1530/JME-16-0025
40. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1148–1155. doi:10.1681/ASN.2013121258
41. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The renal pathology of obesity. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):251–260. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.007
42. Chughtai H, Morgan T, Rocco M, Stacey B, Brinkley T, Ding J et al. Renal sinus fat and poor blood pressure control in middle-aged and elderly individuals at risk for cardiovascular events. *Hypertension*. 2010;56(5):901–906. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370
43. Liu B, Sun W, Kong X. Perirenal fat: a unique fat pad and potential target for cardiovascular disease. *Angiology*. 2018;70(1):000331971879996. doi:10.1177/0003319718799967
44. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int*. 2015;87(3):497–499. doi:10.1038/ki.2014.392
45. Дружилов М. А., Дружилова О. Ю., Кузнецова Т. Ю. Скорость пульсовой волны в аорте как инструмент прогнозирования артериальной гипертензии при ожирении. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):416–22. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-416-422 [Druzhilov MA, Druzhilova OY, Kuznetsova TY. Aortic pulse wave velocity as a prognostic tool of hypertension in obesity. *Arterial’naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):416–422. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-416-422. In Russian].
46. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak A. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):937–959. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303647
47. Muniyappa R, Sowers J. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5–12. doi:10.1007/s11154-012-9229-1
48. Zachariah J, Hwang S, Hamburg N, Benjamin E, Larson M, Levy D et al. Circulating adipokines and vascular function: cross-sectional associations in a community-based cohort. *Hypertension*. 2016;67(2):294–300. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05949
49. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: The Advanced Approach to Arterial Stiffness Study. *J. Hypertens*. 2018;36(4):824–833. doi:10.1097/HJH.0000000000001631
50. Xia N, Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3425–3442. doi:10.1111/bph.13650
51. Asferg C, Nielsen S, Andersen U, Linneberg A, Møller D, Hedley P et al. Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*. 2013;62(1):147–153. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791
52. Pivovarova O, Gögebakan O, Klötting N, Sparwasser A, Weickert M, Haddad I et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):731–739. doi:10.1210/jc.2011-2839

53. Standeven K, Hess K, Carter A, Rice G, Cordell P, Balmforth A et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(8):1031–1040. doi:10.1038/ijo.2010.227
54. Zois N, Bartels E, Hunter I, Kousholt B, Olsen L, Goetze J. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):403–412. doi:10.1038/nrcardio.2014.64
55. Бояринова М. А., Ротарь О. П., Конради А. О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):422–432. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432 [Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(5):422–432. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432. In Russian].
56. Wang Y, Ma X, Lau W. Cardiovascular adiponectin resistance: the critical role of adiponectin receptor modification. *Trends Endocrinol Metabol*. 2017;28(7):519–530. doi:10.1016/j.tem.2017.03.004
57. Schiffrin E. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(4):267–274. doi:10.1042/CS20130407
58. Kalathookunnel Antony A, Lian Z, Wu H. T cells in adipose tissue in aging. *Front Immunol*. 2018;9:2945. doi:10.3389/fimmu.2018.02945
59. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. doi:10.1159/000355405
60. Marques F, Mackay C, Kaye D. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):20–32. doi:10.1038/nrcardio.2017.120
61. Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466 [Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(5):460–466. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466. In Russian].
62. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1–7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
63. Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;5:7–14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14 [Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5:7–14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14. In Russian].

Информация об авторах

Чумакова Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ORCID: 0000–0002–2810–6531, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru;

Кузнецова Татьяна Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ORCID: 0000–0002–6654–1382, e-mail: eme@karelia.ru;

Дружилов Марк Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент центра постдипломной подготовки медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», ORCID: 0000–0002–3147–9056, e-mail: drmark1982@mail.ru;

Веселовская Надежда Григорьевна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ORCID: 0000–0001–8654–7020, e-mail: nadezhda100@rambler.ru.

Author information

Galina A. Chumakova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy and General Practice Department, Altai State Medical University, Leading Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0002–2810–6531, e-mail: g.a.chumakova@mail.ru;

Tatyana Y. Kuznetsova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department for Internal Diseases, Medical Institute, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000–0002–6654–1382, e-mail: eme@karelia.ru;

Mark A. Druzhilov, MD, PhD, Associate Professor, Postgraduate Training Center, Medical Institute, Petrozavodsk State University, ORCID: 0000–0002–3147–9056, e-mail: drmark1982@mail.ru;

Nadezhda G. Veselovskaya, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, ORCID: 0000–0001–8654–7020, e-mail: nadezhda100@rambler.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-073:056.52

Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении

О. В. Гриценко¹, Г. А. Чумакова^{2,3}, Е. В. Трубина¹

¹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Гриценко Олеся Валерьевна,
КТБУЗ «Алтайский краевой
кардиологический диспансер»,
ул. Малахова, д. 46, г. Барнаул,
Россия, 656055.

E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
09.05.21 и принята к печати 21.06.21.*

Резюме

Эпикардальное ожирение (ЭО) может приводить к липотоксическому поражению миокарда с развитием фиброза миокарда, который является патофизиологической основой нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время актуальным представляется выявление маркеров липотоксического поражения миокарда на ранней доклинической стадии для формирования профилактической терапевтической стратегии. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и липотоксического фиброза миокарда с параметрами механики ЛЖ у больных с ЭО. Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и фиброза миокарда, а также о наличии взаимосвязей между данными показателями с параметрами механики ЛЖ при ЭО. **Материалы и методы.** В исследование было включено 143 мужчины. Критерий включения: общее ожирение I–III степени. Критерии исключения: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, наличие диастолической дисфункции ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты были разделены на 2 группы: ЭО (+) с толщиной эпикардального жира (тЭЖТ) ≥ 7 мм ($n = 70$); ЭО (–) с тЭЖТ < 7 мм ($n = 31$). Всем пациентам определялся уровень глюкозы, инсулина крови, профибротических факторов и свободных жирных кислот (СЖК) с использованием иммуноферментного анализа. Далее рассчитывался индекс чувствительности к инсулину НОМА-IR = (инсулин $\times$ глюкоза)/22,5. С помощью speckle-tracking ЭхоКГ была изучена механика ЛЖ (скручивание ЛЖ, скорость скручивания ЛЖ, время до пика скручивания ЛЖ, скорость раскручивания ЛЖ, время до пика раскручивания ЛЖ). **Результаты.** В группе пациентов с ЭО (+) было выявлено статистически значимое повышение уровня СЖК до 0,82 (0,39; 1,30) ммоль/л ($< 0,0001$) и индекса НОМА-IR до 3,89 (2,02; 5,76) ($< 0,0001$) в сравнении с группой без ЭО. Выявлено статистически значимое влияние тЭЖТ на уровень СЖК ($F = 7,90$; $p = 0,006$) и на формирование инсулинорезистентности ($F = 14,85$; $p < 0,001$). По результатам корреляционного анализа в группе ЭО (+) была выявлена взаимосвязь между СЖК и коллагеном III типа ($r = 0,29$, $p = 0,01$) и проколлагеном I C-концевого пропептида (PICP) ($r = 0,26$, $p = 0,03$), а также между НОМА-IR и матричной металлопротеиназой-3 ($r = 0,30$, $p = 0,01$). В группе ЭО

(–) взаимосвязи профибротических факторов с уровнем СЖК и НОМА-IR не выявлено. Также была выявлена значимая взаимосвязь между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем СЖК ($r = 0,24$, $p = 0,04$) в группе ЭО (+). **Заключение.** Таким образом, увеличение уровня СЖК у больных с ЭО может сопровождаться увеличением уровня ряда профибротических факторов и нарушением процессов раскручивания ЛЖ, определенных с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Полученные нами данные позволяют рекомендовать определение уровня СЖК и проведение speckle-tracking ЭхоКГ для ранней диагностики нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ЭО.

Ключевые слова: липотоксическое поражение миокарда, инсулинорезистентность, фиброз миокарда, раскручивание левого желудочка, эпикардальное ожирение

Для цитирования: Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):269–278. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-269-278

Speckle-tracking echocardiography in early diagnosis of lipotoxic myocardial damage in epicardial obesity

O. V. Gritsenko¹, G. A. Chumakova^{2,3}, E. V. Trubina¹

¹ Altai Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Olesya V. Gritsenko,
Altai Regional Cardiology Dispensary,
46 Malakhova street, Barnaul,
656055 Russia.
E-mail: gritsenko.olesia@mail.ru

Received 9 May 2021;
accepted 21 June 2021.

Abstract

Epicardial obesity (EO) can lead to lipotoxic myocardial damage with the development of myocardial fibrosis, which underlie the impairment of left ventricular (LV) diastolic function. The identification of markers of lipotoxic myocardial damage is important at an early preclinical stage for preventive measures. **Objective.** To study the relationship of plasma levels of markers of insulin resistance and lipotoxic fibrosis with the parameters of LV mechanics in patients with EO. We hypothesized that there are significant differences in plasma levels of markers of insulin resistance and myocardial fibrosis and that they are associated with the parameters of LV mechanics in EO. **Design and methods.** The study included 143 men. Inclusion criteria: general obesity I–III degree. Exclusion criteria: type 2 diabetes mellitus, hypertension, LV diastolic dysfunction based on echocardiography (Echo). Patients were divided into 2 groups: EO (+) with epicardial fat thickness (tEAT) ≥ 7 mm ($n = 70$); EO (–) with tEAT < 7 mm ($n = 31$). All patients were assessed for glucose, blood insulin, profibrotic factors and free fatty acids (FFA) using enzyme-linked immunosorbent assay. HOMA-IR insulin sensitivity index was calculated as $(\text{insulin} \times \text{glucose})/22,5$. With the help of speckle-tracking Echo, the mechanics of LV were studied (LV twisting, LV twisting ratio, time to LV twisting peak, LV untwisting ratio, time to LV untwisting peak). **Results.** The patients with EO (+) showed a statistically significant increase in the level of FFA up to 0,82 (0,39; 1,30) mmol/L ($< 0,0001$) and HOMA-IR index up to 3,89 (2,02; 5,76) ($< 0,0001$) in comparison with the group EO (–). There was a statistically significant effect of tEAT on the level of FFA ($F = 7,90$; $p = 0,006$) and on the development of insulin resistance ($F = 14,85$; $p < 0,001$). The correlation analysis in the EO (+) group showed the relationship between FFA and type III collagen ($r = 0,29$, $p = 0,01$) and procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) ($r = 0,26$, $p = 0,03$),

as well as between HOMA-IR and MMP-3 ($r = 0,30$, $p = 0,01$). In the EO (–) group, the relationship of profibrotic factors with the level of FFA and HOMA-IR was not found. There was also a significant relationship between LV untwisting ratio and level of FFA ($r = 0,24$, $p = 0,04$) in the group EO (+). **Conclusions.** Thus, an increase in the level of FFA in patients with EO may be accompanied by an increase in the level of some profibrotic factors and a LV untwisting violation determined by speckle-tracking Echo. Our data supports the need for assessing the FFA level and speckle-tracking Echo for the early diagnosis of LV diastolic dysfunction in patients with EO.

Key words: lipotoxic myocardial damage, insulin resistance, LV mechanics, visceral obesity

For citation: Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Speckle-tracking echocardiography in early diagnosis of lipotoxic myocardial damage in epicardial obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):269–278. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-269-278

Введение

Ожирение является одной из наиболее важных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия [1, 2]. Известно, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает высокой метаболической активностью, осуществляет синтез и секрецию множества биологически активных веществ, участвующих в углеводном и жировом обмене, воспалительных и других процессах [3]. Дисфункция ВЖТ при ожирении играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности [4]. Традиционно считалось, что инсулинорезистентность определяется метаболизмом глюкозы. Однако в последние годы все больше внимания уделяется обмену жирных кислот в организме, повышение уровня которых играет значительную роль в патофизиологических механизмах, связанных с инсулинорезистентностью [5]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к системным метаболическим нарушениям, активируют симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, вызывают немедленный окислительный стресс, дисфункцию митохондрий и стресс эндоплазматического ретикулума, а также нарушают гомеостаз кальция. Эти эффекты приводят к гипертрофии и апоптозу кардиомиоцитов, развитию фиброза миокарда, дисфункции коронарной микроциркуляции и, в конечном итоге, сердечной недостаточности [6, 7]. В настоящее время пришло понимание, что висцеральное ожирение сопровождается липотоксическим повреждением органов и тканей, в том числе миокарда, которое приводит к увеличению кардиологической заболеваемости и смертности [8]. При липотоксическом нарушении происходит повышенное потребление кардиомиоцитами свободных жирных кислот (СЖК). В результате «перегрузки» кардиомиоцитов СЖК запускаются процессы развития дисфункции миокарда и апоптоза миоцитов, что в конечном счете приводит к формированию фиброза, который, как известно,

является патофизиологической основой диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ). Выявление ДД ЛЖ сопряжено с некоторыми трудностями: с помощью имеющихся алгоритмов диагностики ДД ЛЖ не всегда может быть определена, а уж тем более на доклинической стадии. Как правило, ее выявляют уже при наличии каких-либо клинических проявлений сердечной недостаточности. В связи с этим в настоящее время идет поиск новых методов диагностики ДД ЛЖ на ранних стадиях. Одним из перспективных методов является speckle-tracking эхокардиография (ЭхоКТ) с изучением механики ЛЖ. Однако механизмы липотоксического эффекта в сердце, а также взаимосвязь маркеров липотоксического поражения и инсулинорезистентности с параметрами механики ЛЖ остаются малоизученными. Особую роль в нарушении обмена СЖК и развитии липотоксического повреждения миокарда играет избыточное накопление ВЖТ в эпикардальном жировом депо — эпикардальное ожирение (ЭО) [9].

Цель исследования — изучить взаимосвязь плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и липотоксического фиброза миокарда с параметрами механики ЛЖ у больных с ЭО. Гипотезой исследования стало предположение о значимых различиях плазменных уровней маркеров инсулинорезистентности и фиброза миокарда, а также о наличии взаимосвязей между данными показателями с параметрами механики ЛЖ при ЭО.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. В исследование было включено 143 мужчины. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в нем. Последовательный отбор пациентов в одномоментное исследование проводился из числа больных, обра-

тившихся в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», с жалобами по поводу болей в грудной клетке, у которых в последующем при детальном обследовании не было выявлено сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $54,3 \pm 8,2$ года. Критерием включения пациентов в данное исследование было наличие общего ожирения I–III степени. Средний индекс массы тела пациентов, включенных в исследование, составил $33,7 \pm 3,3$ кг/м². Критериями исключения было наличие любого заболевания, способствующего формированию липотоксического поражения и фиброзу миокарда: коронарный атеросклероз (пациентам по показаниям проводилась коронароангиография или мультиспиральная компьютерная томография-ангиография сердца), артериальная гипертензия (проводилось суточное мониторирование артериального давления), сахарный диабет 2-го типа (определение уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина), а также тяжелая сопутствующая патология — инфекционные, онкологические, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и печеночная недостаточность. Кроме того, важным критерием исключения было наличие как систолической дисфункции, так и ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ. Так, ДД была выявлена у 42 пациентов, они в последующем были исключены из анализа.

С целью изучения углеводного обмена пациентам определяли уровни глюкозы, инсулина крови с использованием иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Monobind Insulin ELISA (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Далее рассчитывался индекс чувствительности к инсулину Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$. Наличие инсулинорезистентности диагностировалось при значении HOMA-IR более 2,77 [10]. СЖК определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Thermo Fisher Scientific (Германия). Уровни профибротических факторов определяли с помощью иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя: коллаген I и III типов и проколлаген I C-концевого пропептида (PICP) с помощью набора Cloud-Clone Corp (Cloud-Clone Corp., США); уровни матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA) (наборы компании Ebioscience, Австрия).

ЭхоКГ проводилась с использованием ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) матричным секторным фазированным датчиком

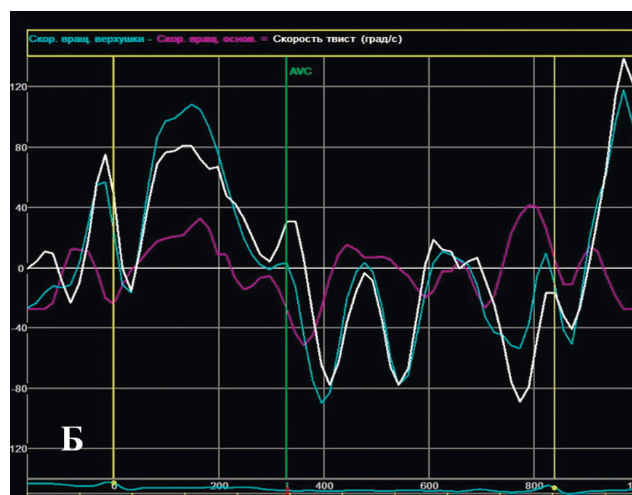
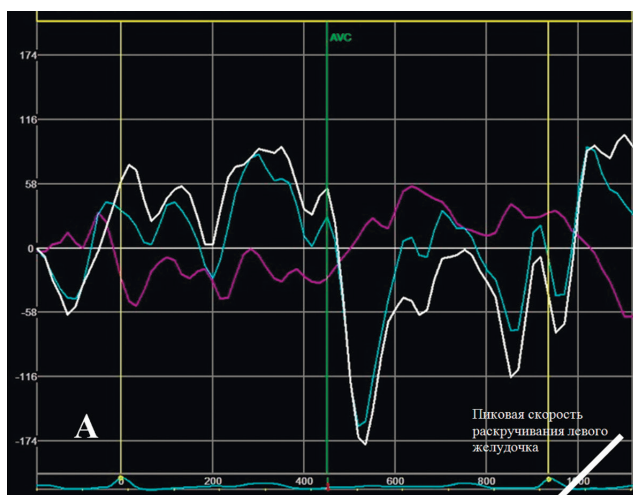
M5Sc (1,5–4,5 МГц). С целью изучения диастолической функции всем пациентам, согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии [11], определяли следующие параметры: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца, e'), отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Также при проведении ЭхоКГ пациентам дополнительно оценивалась толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) как эквивалент ЭО. Измерение тЭЖТ проводилось в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии, максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир в В-режиме [12]. Для анализа механики ЛЖ регистрировали кинопетли из 3 сердечных циклов при частоте кадров не менее 60 в секунду из парастернальной позиции по короткой оси на уровне митрального клапана и верхушки. Затем проводилась оценка механики ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging с использованием аналитической soft-программы (EchoPAC, GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и на уровне верхушки, автоматически «замораживались» в конце систолы, и проводилось оконтуривание границ эндокарда. По полученным кривым рассчитывали ротацию ЛЖ в градусах на базальном и верхушечном уровнях.

Результирующее скручивание ЛЖ (twist) оценивалось количественно как выраженная в градусах ротация верхушки минус значение ротации на базальном уровне [13]. Кроме этого, регистрировали скорость скручивания ЛЖ (град/с⁻¹), время до пика скручивания ЛЖ (как первый положительный пик после волны R на электрокардиограмме, мсек), скорость раскручивания (в период ранней диастолы, град/с⁻¹) и время до пика раскручивания ЛЖ (как первый отрицательный пик после закрытия аортального клапана, мсек) (рис. 1).

Так как исследование проводилось одним специалистом, межисследовательская вариабельность не оценивалась. Внутриисследовательская вариабельность как при изучении параметров механики ЛЖ, так и при измерении толщины эпикардиального жира составила не более 5%.

По результатам проведенных исследований в зависимости от величины тЭЖТ пациенты были раз-

Рисунок 1. Измерение скорости раскручивания левого желудочка с помощью speckle-tracking эхокардиографии у больного Н. с эпикардиальным ожирением (А) и больного Д без эпикардиального ожирения (Б)



делены на две группы: ЭО (+) и ЭО (-). В ЭО (+) вошли пациенты, имеющие тЭЖТ ≥ 7 мм ($n = 70$), в группу ЭО (-) вошли пациенты с тЭЖТ < 7 мм ($n = 31$). ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [14]. Данные группы не имели статистически значимых различий по возрасту, уровню систолического и диастолического артериального давления, окружности бедер и талии, индексу массы тела.

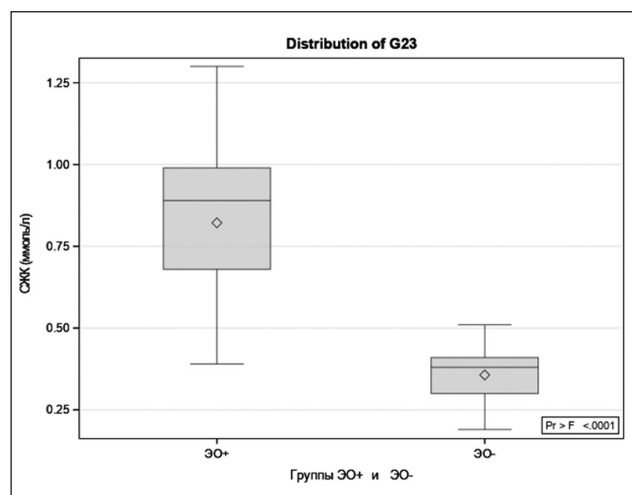
Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических пакетов Statistica 10, SAS 9.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, Крамера–фон Мизеса и Андерсона–Дарлинга. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела–Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий ван дер Вардена. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед) и верхний и нижний квартили (ВКв; НКв). Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния одного параметра на другой использовался однофакторный регрессионный анализ.

Результаты

В изучаемых группах был проведен сравнительный анализ показателей углеводного обмена и выявлено, что в группе ЭО (+) такие показатели, как НОМА-IR ($p < 0,0001$) и инсулин ($p < 0,0001$), были статистически значимо выше, чем в группе ЭО (-), тогда как по уровню глюкозы крови ($p = 0,12$) данные группы не отличались (табл. 1).

С целью изучения особенностей изменения уровней СЖК, избыточное количество которых может приводить к липотоксическому поражению миокарда, была проведена их оценка в изучаемых группах. Выявлено, что в группе ЭО (+) уровень СЖК составил 0,82 (0,39; 1,30) ммоль/л, что в 2,3 раза больше, чем в группе ЭО (-) — 0,36 (0,19; 0,51) ммоль/л, $p < 0,0001$ (рис. 2).

Рисунок 2. Средние значения свободных жирных кислот в группах с эпикардиальным ожирением и без него



Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты; ЭО — эпикардиальное ожирение.

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
В ГРУППАХ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И БЕЗ НЕГО

Параметр	Группы		p-значение
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (-) (n = 31)	
Инсулин, мкМЕ/мл, Мед; (НКв; ВКв)	14,52 (8,70; 22,50)	10,48 (7,40; 15,70)	< 0,0001
НОМА-IR, усл. ед., Мед; (НКв; ВКв)	3,89 (2,02; 5,76)	2,37 (1,38; 3,46)	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л, М ± SD	5,25 ± 0,52	5,08 ± 0,43	0,12

Примечание: ЭО — эпикардиальное ожирение; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; Мед — медиана; НКв — нижний квартиль; ВКв — верхний квартиль; М — среднее; SD — стандартное отклонение; p-значение — достигнутый уровень значимости.

Рисунок 3. Вероятностный график распределения остатков при оценке влияния толщины эпикардиальной жировой ткани на свободные жирные кислоты в группе с эпикардиальным ожирением

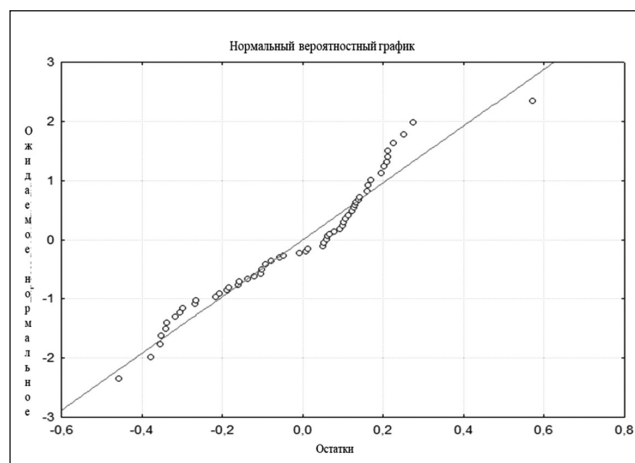
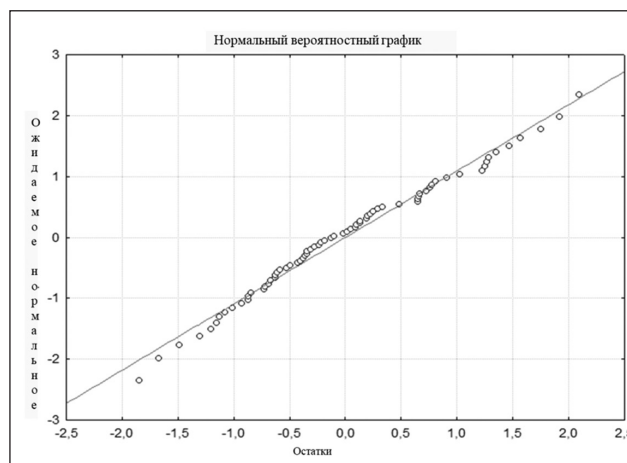


Рисунок 4. Вероятностный график распределения остатков при оценке влияния толщины эпикардиальной жировой ткани на НОМА-IR в группе с эпикардиальным ожирением



С целью оценки влияния тЭЖТ на возникновение инсулинорезистентности и липотоксичности был проведен однофакторный регрессионный анализ. По результатам данного анализа было выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 7,90$; $p = 0,006$) на прогноз величины СЖК. Коэффициент детерминации составил 0,3 ($R^2 = 0,104$). На рисунке 3 представлен вероятностный график распределения остатков при оценке влияния тЭЖТ на уровень СЖК.

Также было выявлено, что тЭЖТ оказывает статистически значимое влияние ($F = 14,85$; $p < 0,001$) на прогноз величины НОМА-IR (коэффициент детерминации меньше 0,3; $R^2 = 0,104$) (рис. 4).

Ранее в наших исследованиях было показано, что у пациентов при ЭО происходит повышение уровня сывороточных профибротических факторов, таких как ММП-3 [$19,47 (24,58; 12,53)$ нг/мл в группе ЭО (+) и $11,16 (13,25; 9,56)$ нг/мл в группе ЭО (-), $p < 0,001$], коллаген I типа [$39958,91 \pm 1108,15$ пг/мл при ЭО и $25761,30 \pm 1885,38$ без ЭО, $p < 0,001$], коллаген

III типа [$39821,13 \pm 1048,59$ пг/мл в группе ЭО (+) и $28772,25 \pm 1090,30$ пг/мл в группе ЭО (-), $p < 0,001$], TGF- β [$46,90 \pm 1,48$ нг/мл при ЭО и $33,62 \pm 1,42$ нг/мл без ЭО, $p < 0,001$], васкулоэндотелиальный фактор роста VEGFA [в группе ЭО (+) $77,09 \pm 1,98$ пг/мл и в группе ЭО (-) $63,74 \pm 1,97$ пг/мл, $p < 0,001$], PICP [$775,70 \pm 17,52$ пг/мл и $628,07 \pm 18,03$ пг/мл в группах ЭО (+) и ЭО (-) соответственно, $p < 0,001$] [15, 16].

В связи с тем, что избыточное количество СЖК может привести к липотоксическому поражению миокарда, нами была предпринята попытка оценить взаимосвязь между уровнем СЖК и инсулинорезистентности с уровнями плазменных профибротических факторов. По результатам корреляционного анализа в группе ЭО (+) была выявлена взаимосвязь между СЖК и коллагеном III типа ($p = 0,01$) и PICP ($p = 0,03$). В группе ЭО (-) не выявлено ни одной статистически значимой взаимосвязи (табл. 2).

Из таблицы 3 видно, что в группе ЭО (+) наблюдается статистически значимая взаимосвязь между индексом инсулинорезистентности и ММП-3

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ СВОБОДНЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ И УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Параметр	СЖК	
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (–) (n = 31)
Коллаген I, пг/мл	r = 0,02, p = 0,89	r = 0,09, p = 0,63
TGF-β, нг/мл	r = 0,14, p = 0,24	r = 0,07, p = 0,78
VEGFA, пг/мл	r = 0,14, p = 0,24	r = 0,19, p = 0,32
PICP, пг/мл	r = 0,26, p = 0,03	r = 0,19, p = 0,29
Коллаген III, пг/мл	r = 0,29, p = 0,01	r = 0,11, p = 0,56
ММП-3, нг/мл	r = 0,09, p = 0,47	r = 0,20, p = 0,27

Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты; ЭО — эпикардальное ожирение; TGF-β (transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста-β; VEGFA (vascular endothelial growth factor) — васкулоэндотелиальный фактор роста; PICP (procollagen I C-terminal propeptide) — проколлаген I C-концевого пропептида; ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3; r — коэффициент ранговой корреляции; p — достигнутый уровень значимости.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ ИНДЕКСОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И УРОВНЕМ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Параметр	НОМА-IR	
	Группа ЭО (+) (n = 70)	Группа ЭО (–) (n = 31)
Коллаген I, пг/мл	r = 0,08, p = 0,51	r = 0,23, p = 0,21
TGF-β, нг/мл	r = 0,03, p = 0,79	r = 0,22, p = 0,24
VEGFA, пг/мл	r = 0,05, p = 0,67	r = 0,09, p = 0,59
PICP, пг/мл	r = 0,09, p = 0,45	r = 0,20, p = 0,28
Коллаген III, пг/мл	r = 0,12, p = 0,33	r = 0,04, p = 0,84
ММП-3, нг/мл	r = 0,30, p = 0,01	r = 0,31, p = 0,09

Примечание: ЭО — эпикардальное ожирение; TGF-β (transforming growth factor β) — трансформирующий фактор роста-β; VEGFA (vascular endothelial growth factor) — васкулоэндотелиальный фактор роста; PICP (procollagen I C-terminal propeptide) — проколлаген I C-концевого пропептида; ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3; r — коэффициент ранговой корреляции; p — достигнутый уровень значимости.

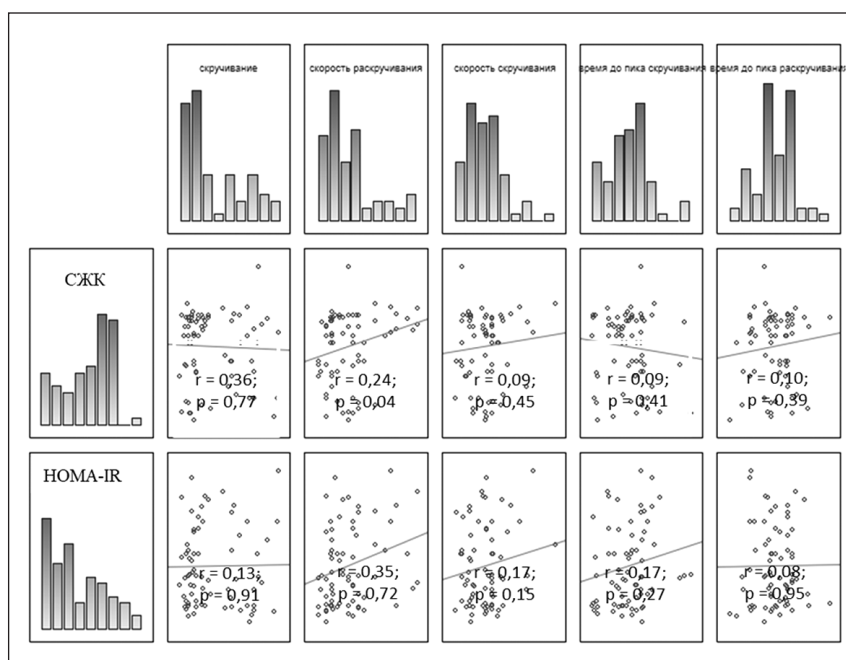
(p = 0,01). Других взаимосвязей не выявлено ни в группе ЭО (+), ни в группе ЭО (–).

В ранее проведенном нами исследовании при изучении параметров механики ЛЖ у больных с ЭО было выявлено повышение скорости раскручивания ЛЖ до –128,31 (–142,0; –118,0) град/с^{–1} (p = 0,002) и увеличение времени до пика раскручивания ЛЖ до 476,44 (510,0; 411,0) мсек (p = 0,03) по результатам speckle-tracking ЭхоКГ при отсутствии ЭхоКГ-критериев ДД ЛЖ [15]. В группе данные показатели составили –89,68 (–89,0; –78,75) град/с^{–1} и 402,50 (361,0; 415,0) мсек соответственно. В связи с этим была проведена оценка взаимосвязи параметров механики ЛЖ с уровнем СЖК и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. В группе ЭО (+) была выявлена статистически значимая взаимосвязь только между скоростью раскручивания ЛЖ и уровнем СЖК (r = 0,24, p = 0,04). С другими параметрами механики ЛЖ взаимосвязей выявлено не было (рис. 5).

Обсуждение

В данном исследовании у пациентов с ЭО нами было выявлено повышение уровня индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и инсулина, что подтверждает наличие у данных пациентов метаболических изменений в виде нарушения углеводного обмена. При этом по уровню глюкозы крови изучаемые группы пациентов статистически значимых отличий не имели, вероятно, это связано с тем, что, согласно дизайну исследования, из исследования исключались пациенты с сахарным диабетом 2-го типа. Также в группе пациентов с ЭО было выявлено повышение уровня СЖК. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, S. M. Tan с соавторами (2010) было показано, что при ожирении в условиях активации провоспалительных цитокинов происходит формирование инсулинорезистентности, ведущей к увеличению высвобождения СЖК [17]. Таким образом, у пациентов с ЭО, включенных в исследование, под влиянием

Рисунок 5. Результаты корреляционного анализа в группе с эпикардиальным ожирением между свободными жирными кислотами и HOMA-IR с параметрами механики левого желудочка



Примечание: СЖК — свободные жирные кислоты.

нейрогуморальной активности ВЖТ было выявлено нарушение углеводного и липидного обменов, приводящее к липотоксичности, являющейся важным механизмом формирования фиброза миокарда с последующим развитием его дисфункции. При этом у пациентов без ЭО данного влияния не выявлено, поскольку при общем ожирении большая часть жировой ткани представлена подкожным жиром, который не обладает столь выраженной нейрогуморальной активностью.

При изучении особенностей изменения уровня профибротических факторов у пациентов с ЭО нами было выявлено повышение уровней ММП-3, коллагена I типа, коллагена III типа, TGF- β , VEGFA, PICP. Как известно, в результате липотоксического поражения миокарда формируется диффузный интерстициальный и периваскулярный фиброз. Так, в исследовании, проведенном S. Boudina и соавторами (2010), у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением по результатам эндокардиальной биопсии было выявлено повышение уровня коллагена III типа [18].

Такие метаболические изменения, как инсулинорезистентность и гипергликемия, чаще не сопровождаются существенными изменениями систолической функции ЛЖ, но с помощью ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии можно обнаружить нарушение расслабления миокарда. Исследования на грызунах показывают, что чрезмерное потребление рафинированных углеводов и жиров

приводит к системной инсулинорезистентности, нарушению передачи сигналов инсулина и диастолической релаксации без каких-либо доказательств систолической дисфункции [7]. Однако диагностировать такие изменения на ранних стадиях крайне затруднительно, тогда как их раннее выявление может иметь большое значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинге эффективности лечения больных. Известно, что раскручивание ЛЖ, оцененное с помощью speckle-tracking ЭхоКГ, является ключевым компонентом диастолической функции ЛЖ, и именно раскручивание ЛЖ нарушается в первую очередь при ДД. Нами была оценена взаимосвязь маркеров липотоксичности с параметрами механики ЛЖ. Выявлена только взаимосвязь уровня СЖК со скоростью раскручивания ЛЖ в группе пациентов с ЭО без доказанной ДД ЛЖ традиционными параметрами ЭхоКГ. Это, вероятно, подтверждает тот факт, что повышенный уровень СЖК при ЭО приводит к структурным изменениям миокарда в виде фиброза, который в свою очередь является патофизиологической основой ДД ЛЖ.

Ограничения исследования

Для проведения данного исследования необходимо наличие аппаратуры с максимальными возможностями для получения качественного изображения и определения правильной эндокардиальной границы, а также результаты исследования зависят

от устройства, на котором проводится анализ. При этом они не являются взаимозаменяемыми среди различных производителей.

Заключение

При ЭО в миокард поступает избыточное количество СЖК, что может привести к нарушению клеточного метаболизма липидов с развитием инсулинорезистентности, дисфункции митохондрий, активации синтеза профибротических факторов. На раннем этапе процессы фиброобразования миокарда при ЭО могут проходить бессимптомно, в том числе без появления ЭхоКГ-признаков ДД ЛЖ. Как показало наше исследование, увеличение уровня СЖК у больных с ЭО может сопровождаться увеличением уровня ряда профибротических факторов и нарушением процессов раскручивания ЛЖ, определенных с помощью speckle-tracking ЭхоКГ. Полученные нами данные позволяют рекомендовать определение уровня СЖК, маркеров фиброза (прежде всего коллагена III и P13P) и проведение speckle-tracking ЭхоКГ для ранней диагностики нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ЭО. Мы полагаем, что исследования в этом направлении должны быть продолжены для уточнения критериев ранней ДД ЛЖ у больных с разными фенотипами ожирения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Кологривова И. В., Винницкая И. В., Кошельская О. А., Суслова Т. Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. Ожирение и метаболизм. 2017;14(3):3–10. doi:10.14341/OMET201733-10 [Kolodrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, Suslova TE. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obes Metab*. 2017;14(3):3–10. doi:10.14341/OMET201733-10. In Russian].
2. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Козаренко А. А., Субботин Е. А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. Кардиология. 2013;53(1):51–55. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Kasarenko AA, Subbotin EA. Epicardial adiposity as a risk factor of coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2013;53(1):51–55. In Russian].
3. Аметов А. С., Тертычная Е. А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):25–33. doi:10.24411/2304-9529-2019-12003 [Ametov AS, Tertychnaya EA. Insulin resistance and lipotoxicity-2 facets of one problem. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):25–33. doi:10.24411/2304-9529-2019-12003. In Russian].
4. Филатова Г. А., Дэпуй Т. И., Гришина Т. И. Ожирение: спорные вопросы, определяющие метаболическое здоровье. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018;7(1):58–67. [Filatova GA, Depuy TI, Grishina TI. Obesity: controversial issues

that define metabolic health. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):58–67. In Russian].

5. Kusminski CM, Shetty S, Orci L, Unger RH, Scherer PE. Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. *Apoptosis*. 2009;14(12):1484–1495.

6. Gutiérrez-Cuevas J, Sandoval-Rodriguez A, Meza-Rios A, Monroy-Ramírez HC, Galicia-Moreno M, García-Bañuelos J et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge. *Cells*. 2021;10(3):629. doi:10.3390/cells10030629

7. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(3):144–153. doi:10.1038/nrendo.2015.216

8. Аметов А. С., Камынина Л., Ахмедова З. Глюкозо- и липотоксичность — взаимоотягощающие факторы при сочетании сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Врач. 2014;4:20–23. [Ametov AS, Kamynina L, Akhmedova Z. Glucosotoxicity and lipotoxicity are mutually aggravating factors in concomitance of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Doctor*. 2014;4:20–23. In Russian].

9. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *JACC*. 2018;71(20):2360–2372. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509

10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–9. doi:10.1007/BF00280883

11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011

12. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *JASE*. 2009;22(12):1311–1319. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013

13. Ahmed MK, Soliman MA, Mena MB, Said M, Montaser S. Relation of diastolic dysfunction to the left ventricular twist and untwist dynamic: Speckle Tracking Imaging Study. *Int J Cardiovasc Res*. 2019;7:5. doi:10.4172/2324-8602.1000362

14. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. P. 155. [Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. P. 155. In Russian].

15. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Шевляков И. В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13–19. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19. In Russian].

16. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Трубина Е. В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281 [Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russ J Cardiol*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281. In Russian].

17. Tan SM, Zhang Y, Connelly KA, Gilbert RE, Kelly DJ. Targeted inhibition of activin receptor-like kinase 5 signaling attenuates cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(5):H1415–1425.

18. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(1):31–39.

Информация об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог общепольничного отделения КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»;

Чумакова Галина Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»;

Трубина Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер».

Author information:

Olesya V. Gritsenko, MD, PhD, Cardiologist, General Hospital Department, Altai Regional Cardiology Dispensary;

Galina A. Chumakova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Altai State Medical University, Leading Researcher, Department of Multifocal Atherosclerosis, the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Elena V. Trubina, MD, PhD, Head, Department of Functional Diagnostics, Altai Regional Cardiology Dispensary.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.056.52

Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ)

М. А. Бояринова¹, О. П. Ротарь¹, А. М. Ерина¹,
Н. А. Паскарь¹, А. С. Алиева¹, Е. В. Могучая¹,
Е. П. Колесова¹, А. О. Конради^{1, 2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
национальный исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики»
(Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бояринова Мария Анатольевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–56.
E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
22.04.21 и принята к печати 27.05.21.

Резюме

Цель исследования — определить динамику статуса метаболически здорового ожирения (МЗО) согласно критериям Meigs и предикторы трансформации здорового фенотипа в нездоровый в популяции жителей Санкт-Петербурга через 6,5 года наблюдения. **Материалы и методы.** В рамках российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка 1600 жителей Санкт-Петербурга, стратифицированная по полу и возрасту. В 2012–2013 годах всем участникам были выполнены антропометрия с оценкой окружности талии (ОТ) и индекса массы тела (ИМТ), измерение артериального давления (АД), анализы крови натошак: глюкоза, инсулин (с расчетом индекса инсулинорезистентности), креатинин, кортизол, липидный состав крови, С-реактивный белок, адипонектин, лептин, мочевая кислота. У лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) использовались критерии МЗО по Meigs (2006). Часть участников была приглашена на второй этап обследования в 2018–2019 годах. Явка составила 288 человек (18 % от исходной выборки). В анализ включались пациенты с ожирением по критерию ИМТ, у которых был выявлен метаболически здоровый статус в 2012–2013 годах. **Результаты.** На первом этапе в 2012–2013 годах у 430 (26,9 %) человек было выявлено ожирение согласно критерию ИМТ, 116 (27,0 %) из которых были метаболически здоровыми (по критерию Meigs). 44,4 % лиц с МЗО фенотипом перешли в категорию метаболически нездоровых лиц с ожирением (МНЗО) в среднем через 6,5 лет наблюдения. У лиц, сохранивших с течением времени МЗО фенотип, отмечался значительно более низкий исходный уровень систолического АД и диастолического АД, более благоприятный липидный профиль, более низкий уровень мочевой кислоты, инсулина и индекса инсулинорезистентности. При увеличении уровня глюкозы на 0,5 ммоль/л и более вероятность трансформации МЗО в МНЗО фенотип повышалась в 10,9 раза с поправкой на пол и возраст. **Выводы.** Исходно значительно более высокие уровни АД, инсулинорезистентности, липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты, а также рост уровня глюкозы с течением времени были ассоциированы с трансформацией метаболически здорового в нездоровый фенотип у лиц с ожирением через 6,5 лет наблюдения. У всех лиц с МЗО фенотипом происходило значимое

увеличение ОТ в динамике, сопровождаясь увеличением ИМТ только у лиц, перешедших в категорию метаболического нездоровья.

Ключевые слова: ожирение, метаболически здоровое ожирение, динамика ожирения, метаболический статус

Для цитирования: Бояринова М. А., Ротарь О. П., Ерина А. М., Паскарь Н. А., Алиева А. С., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Конради А. О. Метаболически здоровое ожирение: предикторы трансформации в нездоровый фенотип в популяции жителей Санкт-Петербурга (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290

Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study)

M. A. Boyarinova¹, O. P. Rotar¹, A. M. Erina¹,
N. A. Paskar¹, A. S. Alieva¹, E. V. Moguchaia¹,
E. P. Kolesova¹, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Center,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria A. Boyarinova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: boyarinova@almazovcentre.ru

Received 22 April 2021;
accepted 27 May 2021.

Abstract

Objective. The purpose of the study was to determine the dynamics of the metabolically healthy obesity (MHO) status according to the Meigs criteria, and to establish the predictors of the transformation of healthy obesity phenotype into an unhealthy (MUHO) one in the population of residents of St Petersburg (Russia) at 6,5-year follow-up. **Design and methods.** Within the epidemiology study ESSE-RF a random sample of 1600 St Petersburg inhabitants stratified according to gender and age was formed. Examination of participants included anthropometry with measurement of waist circumference and calculation of body mass index (BMI), measurement of blood pressure (BP), fasting blood glucose, insulin (index of insulin resistance was calculated), creatinine, cortisol, lipid spectrum, C-reactive protein, adiponectin, leptin, and uric acid. Meigs MHO criteria (2006) were used in obese subjects (BMI > 30 kg/m²). Obese patients, who were identified as metabolically healthy in 2012–2013, were invited for follow-up in 2018–2019. **Results.** At the first stage obesity was diagnosed in 430 (26,9%) participants, according to the BMI, 116 (27,0%) of them were metabolically healthy according to the Meigs criteria. At follow-up, 44,4% individuals with the MHO phenotype transformed to the MUHO category on average after 6,5 years. Individuals who retained the MHO phenotype over time had significantly lower baseline systolic BP and diastolic BP levels, more favorable lipid levels and lower levels of uric acid, insulin, and index of insulin resistance. Glucose increase by every 0,5 mmol/l and higher was associated with elevated probability of transformation MHO to MUHO phenotype by 10,9 times (adjusted for sex and age). **Conclusions.** Significantly higher levels of BP, insulin resistance, low density lipoprotein and uric acid at baseline, as well as an increase in glucose levels over time, were associated with the transformation of the metabolically healthy to the unhealthy phenotype in obese individuals at 6,5-year follow-up. In all individuals with the MHO phenotype, there was a

significant increase in waist circumference over time, accompanied by an increase in BMI only in those who transformed into the MUHO status.

Key words: obesity, metabolically healthy obesity, obesity dynamics, metabolic status

For citation: Boyarinova MA, Rotar OP, Erina AM, Paskar NA, Alieva AS, Moguchaia EV, Kolesova EP, Konradi AO. Metabolically healthy obesity: predictors of transformation to unhealthy phenotype in St Petersburg population (according to the ESSE-RF study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):279–290. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-279-290

Введение

Несмотря на научный и технологический прогресс, наблюдаемый в медицинской сфере, ожирение по-прежнему остается кардиометаболическим фактором риска, значение которого сложно переоценить. В ходе многочисленных, в том числе крупных проспективных эпидемиологических исследований неоднократно демонстрировалась ассоциация ожирения с такими социально и экономически значимыми заболеваниями, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2-го типа и некоторые виды онкологических заболеваний [1, 2]. Неуклонно прогрессирующее распространение ожирения, имеющее в настоящее время масштабы эпидемии во всем мире, демонстрирует низкую результативность проводимых мер по лечению и профилактике избыточной массы тела и подтверждает необходимость смены парадигмы менеджмента данного патологического состояния. Возможно, применение персонифицированного подхода, с учетом особенностей конкретной патофизиологической ситуации, позволит качественно изменить тактику ведения пациентов с ожирением, предотвратить развитие кардиометаболических осложнений и снизить сердечно-сосудистую смертность в будущем.

Ожирение в течение длительного времени рассматривается в качестве маркера метаболического нездоровья, являясь центральным звеном метаболического синдрома (МС). Тем не менее ожирение гетерогенно по своей структуре — существует разброс в индивидуальном риске сопутствующих ожирению патологических состояний, и данная вариабельность не объясняется лишь степенью ожирения. В настоящее время известно, что существует группа лиц, у которой, несмотря на избыточное количество жировой массы, отмечается благоприятный углеводный и липидный профиль, сохраняются нормальные значения артериального давления (АД) и отсутствуют ССЗ [3]. Такие пациенты рассматриваются как метаболически здоровые лица с ожирением (МЗО). Распространенность МЗО феномена в зависимости от критериев диагностики составляет 10–40 % среди лиц с ожирением, согласно зарубежным данным [4], и 12–41,8 % — в российской популяции [5, 6]. Большинство авторов для определения фенотипа МЗО используют критерии МС и/или на-

личие других кардиометаболических нарушений [3]. Чаще всего присутствие 2 и менее критериев МС у лиц с ожирением, установленным по индексу массы тела (ИМТ) ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), принимают за наличие МЗО. МЗО лица в сравнении с метаболически нездоровыми лицами с ожирением (МНЗО) демонстрируют значимо более низкий риск развития ССЗ, СД 2-го типа и смерти от всех причин [7, 8]. В настоящее время не до конца ясно, какие именно факторы определяют метаболическое здоровье человека при наличии ожирения. Предполагается, что наибольшее значение в формировании того или иного метаболического ответа при ожирении имеют распределение жировой ткани (МНЗО фенотип отличается избыточным накоплением висцерального жира) и ее функциональная активность, важную роль играют некоторые генетические и эпигенетические факторы, а также изменения желудочно-кишечной микробиоты [9–11].

Крайне актуальными остаются вопросы, является ли МЗО фенотип лишь переходным этапом к МНЗО, и каковы предикторы трансформации фенотипов. Зарубежные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что около 50 % лиц с МЗО фенотипом «прогрессируют» до статуса МНЗО с течением времени [8, 12, 13]. В этих же исследованиях были описаны увеличение частоты сердечно-сосудистых событий и более высокий риск долгосрочной смертности от всех причин в группе МЗО в сравнении с метаболически здоровыми лицами с нормальной массой тела. Возможно, развитие ССЗ и других осложнений у лиц с исходным МЗО статусом можно частично объяснить переходом их в категорию МНЗО. С другой стороны, было показано, что фенотип МНЗО может трансформироваться в МЗО при определенных воздействиях, в частности при достаточном уровне физической активности, который сопровождается уменьшением окружности талии (ОТ) [14]. Таким образом, МЗО и МНЗО фенотипы не должны рассматриваться как отдельные группы в долгосрочной перспективе — возможен взаимный переход между данными состояниями. Предотвращение перехода здорового фенотипа в нездоровый и потенцирование трансформации МНЗО в МЗО статус могут стать терапевтическими целями в реальной клинической практике. Выявление

предикторов перехода метаболически здорового в нездоровый фенотип позволит определить новые терапевтические мишени и может способствовать лучшей профилактике кардиометаболических осложнений среди лиц с ожирением.

Исследования стабильности фенотипа МЗО актуальны и проводятся во всем мире, однако данных для российской популяции ранее представлено не было, что и послужило основанием для данной работы.

Цель исследования — определить динамику статуса МЗО согласно критериям Meigs и предикторы трансформации здорового фенотипа в нездоровый в популяции жителей Санкт-Петербурга через 6,5 лет наблюдения.

Материалы и методы

В 2012–2013 годах в 12 регионах России, различных по климатическим, географическим, экономическим и демографическим характеристикам, начато национальное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации (ЭСССЕ-РФ)». В рамках данного исследования в Санкт-Петербурге была сформирована стратифицированная многоступенчатая случайная выборка 1600 жителей (взрослое население — мужчины и женщины в возрасте 25–65 лет) [15]. Все участники подписали информированное согласие и заполнили стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных и валидизированных международных методик.

Всем участникам была выполнена антропометрия: измерен рост (однократно с точностью до 0,5 см в положении стоя) и масса тела (однократно с точностью до 100 г) с расчетом ИМТ по формуле Кетле; ОТ в положении стоя. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись аппаратом OMRON (Япония) дважды на правой руке в поло-

жении сидя с расчетом среднего АД и средней ЧСС. Произведен забор крови натощак с определением липидного состава, уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты (Abbott Architect 8000, США; реактивы Abbot Diagnostic, США), С-реактивного белка (СРБ), инсулина, кортизола (Cobas Integra 400 plus, Швейцария; реактивы Roche-diagnostics, США), уровни лептина и адипонектина определялись иммуноферментным анализом (реактивы фирмы DRG, Германия). Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза крови натощак $\times$ инсулин $\times 0,138 / 22,5$, где 0,138 — коэффициент, используемый для перевода ммоль/л в мкЕд/мл [16].

Для диагностики ожирения использовали показатель ИМТ ≥ 30 кг/м². МЗО фенотип определяли согласно критериям Meigs [17] (табл. 1) в сочетании с отсутствием ССЗ и СД на момент включения в исследование, согласно данным анамнеза и информации об отсутствии терапии сахароснижающими препаратами. Пациентов с ожирением, не удовлетворяющих данным критериям, рассматривали как пациентов с МНЗО фенотипом.

Часть участников была приглашена на второй этап обследования в 2018–2019 годах. В анализ были включены пациенты с ожирением по критерию ИМТ (ИМТ ≥ 30 кг/м²), у которых был выявлен метаболически здоровый статус в 2012–2013 годах. Условием включения в итоговый анализ было наличие ожирения на 1-м и 2-м этапах обследования, отсутствие ССЗ и СД на первом (исключено 100 человек с ожирением и диагностированными ранее ССЗ и СД) и втором (исключено 7 человек с ССЗ и СД) этапах обследования. Часть лиц с исходным МЗО статусом «вышла» из категории ожирения, снизив массу тела в динамике, и не была включена в анализ динамики МЗО (10 человек).

Таблица 1

КРИТЕРИИ ФЕНОТИПА МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

Параметр	Критерий
АД, мм рт. ст.	САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст., или антигипертензивная терапия
ТГ, ммоль/л	$\geq 1,7$ ммоль/л
ЛПВП, ммоль/л	$< 1,04$ (М) / $1,30$ (Ж) ммоль/л или липидснижающая терапия
Глюкоза, ммоль/л	$\geq 5,6$ ммоль/л или сахароснижающая терапия
ОТ, см	> 102 (М) / 88 (Ж) см
Критерий МЗО: сумма < 3 критериев	

Примечание: АД — артериальное давление; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; М — мужчины; Ж — женщины; МЗО — метаболически здоровое ожирение.

Таблица 2

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ
И РАЗЛИЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ СОГЛАСНО КРИТЕРИЮ MEIGS

Параметр	МЗО		МНЗО		p-значение
	Среднее $\pm$ SD	95 % ДИ	Среднее $\pm$ SD	95 % ДИ	
ОТ, см	100,7 $\pm$ 11,3	98,6–102,8	106,6 $\pm$ 10,7	105,1–109,1	< 0,0001**
ОХС, ммоль/л	5,4 $\pm$ 1,0	5,2–5,6	5,6 $\pm$ 1,2	5,4–5,8	0,12
МК, мкмоль/л	312,6 $\pm$ 76,0	298,7–326,6	360,7 $\pm$ 87,1	348,6–372,9	< 0,0001*
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Возраст, годы	51	44–56	51	42–57	0,916
Масса тела, кг	90,9	82,4–101,5	97,65	86,35–108,80	0,001*
ИМТ, кг/м ²	32,4	31,2–34,3	33,1	31,4–36,3	0,019*
ОТ/ОБ	0,89	0,82–0,97	0,92	0,86–0,98	0,008*
САД, мм рт. ст.	123,3	117,8–136,0	140,0	130,0–150,0	< 0,0001**
ДАД, мм рт. ст.	80,0	73,3–85,2	87,8	80,0–94,8	< 0,0001**
ЧСС, уд/мин	69,3	63,8–76,5	72,0	66,0–79,5	0,048
ЛПНП, ммоль/л	3,5	2,9–3,9	3,5	2,9–4,3	0,318
ЛПВП, ммоль/л	1,4	1,2–1,6	1,1	1,0–1,3	< 0,0001**
ТГ, ммоль/л	1,1	0,9–1,4	1,8	1,3–2,5	< 0,0001**
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,8–5,4	5,6	5,1–6,1	< 0,0001**
Креатинин, ммоль/л	65,5	60,5–70,0	67,0	61,0–74,0	0,096
СРБ, мг/мл	1,7	1,0–2,7	2,2	1,0–4,7	0,019*
Инсулин, пмоль/л	84,6	59,2–114,2	105,7	77,6–155,8	< 0,0001*
ИИР НОМА-IR	2,6	1,9–3,7	3,6	2,5–5,5	< 0,0001*
Кортизол, нмоль/л	447,8	355,5–563,5	467,1	357,9–591,1	0,502
Лептин, нг/мл	24,6	16,7–41,0	24,4	14,1–43,3	0,667
Адипонектин, мкг/мл	10,6	6,1–16,9	6,8	4,5–12,0	< 0,0001*

Примечание: МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНЗО — метаболически нездоровое ожирение; ДИ — доверительный интервал; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; МК — мочевая кислота; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок; ИИР НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности; * — различия показателей статистически значимые ($p < 0,05$); ** — значения показателей, включенных в критерии определения метаболически здорового ожирения, статистическая значимость различий которых предопределена.

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального). Для сравнения связанных совокупностей использовался метод парного t-критерия для показателей с нормальным распределением и критерия Уилкоксона для распределения, отличного от нормального. Применены способы проверки на нормальность распределения: критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса — при $n > 50$ человек и критерий Шапиро–Уилка при $n < 50$ человек. Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись однофакторные и многофакторные модели бинарной логистической регрессии. Значимость моделей оценивалась с помощью метода максималь-

ного правдоподобия. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (95 % ДИ). Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26.0.

Результаты

В исследование в 2012–2013 годах было включено 1600 жителей Санкт-Петербурга. Среди обследованных лиц преобладали женщины (1027 человек (64%)), средний возраст у женщин и мужчин не различался значимо и составил для женщин — $48,1 \pm 11,4$ года, для мужчин — $45,1 \pm 11,9$ года. У 430 (26,9%) человек было выявлено ожирение, согласно критерию ИМТ: 144 (25,0%) мужчин и 286 (27,9%) женщин, без гендерных различий. Средний ИМТ составил $33,9 \pm 3,6$ кг/м².

Полные данные были доступны у 416 человек с ожирением. После исключения лиц с ССЗ (52 человека) и СД (48 человек) на момент обследования у 116 (27,0%) человек выявлено метаболическое здоровье (по критерию Meigs): 79 женщин (61,8%), 37 мужчин (31,9%). Статус МНЗО определен у 300 человек (72,1%): 195 женщин (65,0%) и 105 мужчин (35,0%). Различий по полу в обеих группах выявлено не было.

Выполнена сравнительная оценка показателей у лиц с МЗО и МНЗО фенотипом различными статистическими критериями после проверки параметров на нормальность распределения. Кардиометаболический профиль пациентов с ожирением и различным метаболическим статусом согласно критерию Meigs представлен в таблице 2 в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3) при распределении, отличном от нормального.

Часть участников была приглашена на второй этап обследования в 2018–2019 годах. Явка составила 288 человек (18% от исходной выборки). В настоящий анализ были включены пациенты с ожирением, у которых был выявлен метаболически здоровый статус в 2012–2013 годах и имелись полные данные для оценки кардиометаболического статуса (рис.). Также на рисунке представлены данные динамики статуса метаболического здоровья лиц с исходным МНЗО фенотипом.

С помощью методов сравнения связанных совокупностей — парного t-критерия для показателей с нормальным распределением и критерия Уилкоксона для распределения, отличного от нормального, получены следующие данные: кардиометаболические параметры лиц, сохранивших МЗО фенотип

с течением времени ($n = 25$), представлены в таблице 3 в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3) при распределении, отличном от нормального.

Было выявлено статистически значимое увеличение ОТ (без увеличения массы тела и ИМТ) и возрастание уровня СРБ у лиц, сохранивших МЗО фенотип в динамике.

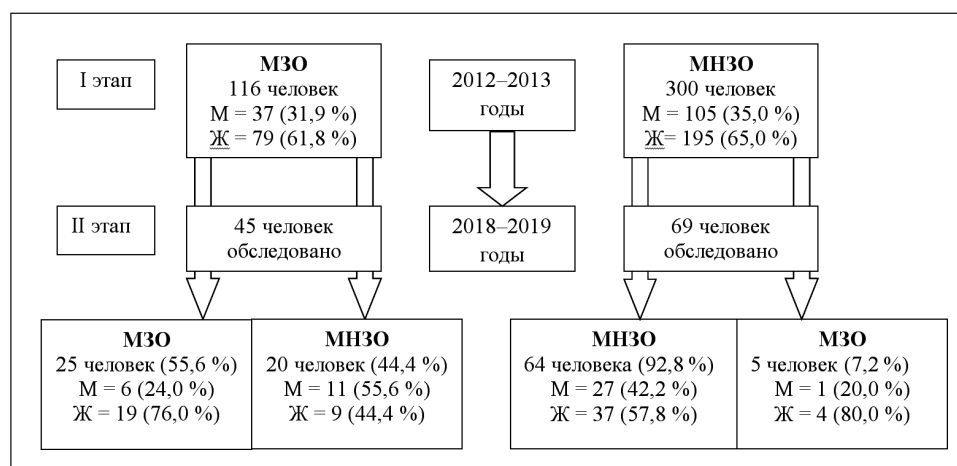
Кардиометаболические параметры лиц, перешедших в МНЗО фенотип с течением времени ($n = 20$), представлены в таблице 4 в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3) при распределении, отличном от нормального.

Было выявлено статистически значимое увеличение массы тела, ИМТ, ОТ у лиц с ожирением, продемонстрировавших трансформацию здорового метаболического статуса в нездоровый. Отмечался значительный прирост ОТ как маркера висцерального ожирения, сопровождающийся общим увеличением ИМТ.

Нами был выполнен сравнительный анализ кардиометаболического профиля МЗО лиц на этапе I в зависимости от того, трансформировался здоровый фенотип в нездоровый ($n = 20$) в будущем или остался сохранным ($n = 25$). Данные представлены в таблице 5 в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении и в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3) при распределении, отличном от нормального.

У лиц, сохранивших с течением времени метаболически здоровый фенотип ожирения, отмечался значимо более низкий исходный уровень систолического АД и диастолического АД, более благоприятно

Рисунок. Динамика статуса метаболически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения лиц с течением времени, медиана наблюдения 6,5 лет



Примечание: МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНЗО — метаболически нездоровое ожирение; М — мужчины; Ж — женщины.

Таблица 3

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦ, СОХРАНИВШИХ ФЕНОТИП
«МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОЕ ОЖИРЕНИЕ» С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ (n = 25)**

Фактор	Этапы наблюдения				p-значение
	1 (2012–2013)		2 (2018–2019)		
	Среднее ± SD/Me	Q1-Q3	Среднее ± SD/Me	Q1-Q3	
Масса тела, кг	91,4 ± 12,9		91,9 ± 14,2		0,588
ИМТ, кг/м²	32,7	31,4–34,5	33,1	31,4–34,6	0,220
ОТ, см	100,2 ± 10,0	–	103,9 ± 9,8	–	0,016*
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,1	–	0,9 ± 0,1	–	0,164
САД, мм рт. ст.	122,0 ± 10,7	–	125,4 ± 12,4	–	0,158
ДАД, мм рт. ст.	77,5 ± 7,8	–	79,5 ± 7,8	–	0,211
ЧСС, уд/мин	70,1 ± 10,1	–	72,4 ± 9,2	–	0,254
ОХС, ммоль/л	5,0	4,8–5,8	5,0	4,7–5,8	0,230
ЛПНП, ммоль/л	3,1	2,8–3,7	3,3	3,0–3,6	0,414
ЛПВП, ммоль/л	1,4	1,3–1,7	1,4	1,4–1,7	0,259
ТГ, ммоль/л	1,0	0,8–1,2	1,0	0,7–1,2	0,732
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,9–5,4	5,1	4,9–5,3	0,234
СРБ, мг/мл	1,2	0,9–2,3	1,9	1,2–2,8	0,005*
Лептин, нг/мл	28,5	20,7–40,5	35,5	22,7–45,1	0,520
Адипонектин, мкг/мл	10,5	6,1–16,4	9,4	7,9–16,8	0,434

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок; * — изменения статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 4

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦ, ПЕРЕШЕДШИХ В ФЕНОТИП МЕТАБОЛИЧЕСКИ
НЕЗДОРОВЫХ ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ С ТЕЧЕНИЕМ ВРЕМЕНИ (n = 20)**

Фактор	Этапы наблюдения				p-значение
	1 (2012–2013)		2 (2018–2019)		
	Среднее ± SD/Me	Q1-Q3	Среднее ± SD/Me	Q1-Q3	
Масса тела, кг	95,3 ± 14,4	–	100,2 ± 17,0	–	< 0,0001*
ИМТ, кг/м²	33,2 ± 2,6	–	34,7 ± 3,0	–	0,003*
ОТ, см	102,4 ± 10,6	–	110,2 ± 11,6	–	0,003*
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,1	–	0,9 ± 0,1	–	0,326
САД, мм рт. ст.	137,6 ± 23,0	–	141,1 ± 19,3	–	0,457
ДАД, мм рт. ст.	85,0 ± 11,9	–	87,6 ± 10,3	–	0,350
ЧСС, уд/мин	70,3 ± 8,7	–	73,6 ± 11,4	–	0,170
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 0,9	–	5,5 ± 0,9	–	0,649
ЛПНП, ммоль/л	3,8 ± 0,75	–	3,5 ± 0,9	–	0,235
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,2	–	1,3 ± 0,3	–	0,101
ТГ, ммоль/л	1,0	0,8–1,6	1,2	1,0–2,0	0,157
Глюкоза, ммоль/л	5,2	4,8–5,3	5,7	5,3–5,9	0,010*
СРБ, мг/мл	1,8	1,2–2,7	3,0	1,9–4,3	0,169
Лептин, нг/мл	22,7	19,6–25,0	26,9	17,8–40,1	0,285
Адипонектин, мкг/мл	10.1	7.6–14.8	7.5	6.2–13.0	0.169

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок; * — изменения статистически значимы, $p < 0,05$.

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО ОЖИРЕНИЯ ЛИЦ
НА ЭТАПЕ 1 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ФЕНОТИПА**

Параметр	Сохранение МЗО		Трансформация в МНЗО		p-значение
	Среднее $\pm$ SD	95 % ДИ	Среднее $\pm$ SD	95 % ДИ	
Возраст, годы	49,5 $\pm$ 9,3	45,8–53,2	50,4 $\pm$ 10,0	45,5–55,4	0,743
Масса тела, кг	91,4 $\pm$ 12,9	86,2–96,5	95,3 $\pm$ 14,4	88,2–102,5	0,340
ОТ, см	100,2 $\pm$ 10,0	96,2–104,2	102,4 $\pm$ 10,6	97,1–107,7	0,483
ОТ/ОБ	0,9 $\pm$ 0,1	0,86–0,93	0,9 $\pm$ 0,1	0,9–1,0	0,257
САД, мм рт. ст.	122,0 $\pm$ 10,7	117,8–126,2	137,6 $\pm$ 22,9	126,2–149,0	0,013*
ДАД, мм рт. ст.	77,5 $\pm$ 7,8	74,4–80,6	85,0 $\pm$ 11,9	79,1–90,9	0,026*
ЧСС, уд/мин	70,1 $\pm$ 10,1	66,1–74,1	70,3 $\pm$ 8,7	66,0–74,6	0,947
ОХС, ммоль/л	5,3 $\pm$ 1,0	4,9–5,7	5,8 $\pm$ 1,1	5,3–6,4	0,090
ЛПНП, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,9	3,1–3,7	4,0 $\pm$ 1,0	3,5–4,5	0,034*
ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,3	1,3–1,5	1,3 $\pm$ 0,2	1,2–1,4	0,227
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ИМТ, кг/м ²	32,7	31,4–34,5	32,7	30,8–34,6	0,982
ТГ, ммоль/л	1,0	0,8–1,2	1,3	0,9–1,6	0,028*
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,9–5,3	5,2	4,9–5,3	0,354
МК, мкмоль/л	293,0	269,0–321,5	367,0	270,0–401,0	0,009*
СРБ, мг/мл	1,2	0,9–2,3	1,4	1,1–2,9	0,261
Инсулин, пмоль/л	77,9	53,1–90,6	112,8	69,9–136,8	0,012*
ИИР НОМА-IR	2,4	1,8–2,8	3,5	2,2–4,5	0,009*
Кортизол, нмоль/л	442,3	344,8–473,4	433,3	364,3–531,0	0,711
Лептин, нг/мл	28,5	21,2–40,6	20,8	10,9–24,9	0,039*
Адипонектин, мкг/мл	10,3	5,8–14,4	8,3	4,1–12,7	0,502

Примечание: МЗО — метаболически здоровое ожирение; МНЗО — метаболически нездоровое ожирение; ДИ — доверительный интервал; ОТ — окружность талии; ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; МК — мочевая кислота; СРБ — С-реактивный белок; ИИР НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности; * — различия показателей статистически значимые ($p < 0,05$).

ятный липидный профиль — значимо ниже уровень атерогенных частиц (липопротеинов низкой плотности и триглицеридов), без значимого различия в уровне липопротеинов высокой плотности, значимо более низкий уровень мочевой кислоты, инсулина и индекса инсулинорезистентности. Следует с осторожностью трактовать выявленный более высокий уровень лептина у лиц, сохранивших МЗО статус, по причине небольшого числа наблюдений.

При выполнении логистического регрессионного анализа не было получено статистически значимого изменения вероятности трансформации МЗО фенотипа в МНЗО при росте в динамике таких кардиометаболических показателей, как систолическое АД, диастолическое АД, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, инсулин, адипонектин, лептин, СРБ. Однако при увеличении уровня глю-

козы на 0,5 ммоль/л и более вероятность трансформации МЗО в МНЗО фенотип повышалась в 10,9 раза с поправкой на пол и возраст 95 % ДИ [2,0; 58,3], $p = 0,005$. Увеличение глюкозы менее чем на 0,5 ммоль/л не приводило к статистически значимому увеличению вероятности трансформации МЗО в нездоровый фенотип.

Обсуждение

Феномен МЗО активно изучается в течение более чем двадцати лет. Помимо полного отсутствия или наличия лишь 1–2 компонентов МС, МЗО статус характеризуется меньшим количеством висцерального жира (меньшая ОТ как маркер висцерального ожирения) [18], более низкими маркерами субклинического воспаления и инсулинорезистентности [3, 19], более низким уровнем мочевой кислоты [20] и более высоким уровнем протективного адипокина

адипонектина в сравнении с нездоровым фенотипом ожирения [21]. Это согласуется с представленным описанием кардиометаболических показателей обследованной нами группы МЗО лиц. Несмотря на благополучный кардиометаболический профиль, многие исследователи до сих пор ставят вопрос о правомочности рассмотрения МЗО группы как благоприятной в прогностическом плане, опираясь на эпидемиологические исследования, демонстрирующие повышенный риск сердечно-сосудистых событий и СД 2-го типа в данной когорте пациентов. Так, при анализе 22 проспективных исследований было выявлено повышение риска развития ССЗ в 1,45 раза у МЗО лиц в сравнении со здоровыми участниками без ожирения. [22]. В другом крупном метаанализе Корейской национальной программы скрининга здоровья был рассмотрен риск возникновения СД в зависимости от стабильности метаболически здорового фенотипа у 3 479 514 здоровых лиц в возрасте старше 20 лет. Через 4 года наблюдения в МЗО группе у 31,5% пациентов фенотип ожирения трансформировался в нездоровый. В многомерной скорректированной модели эта «нестабильная» группа с МЗО фенотипом продемонстрировала высокий риск развития СД 2-го типа (ОШ 4,67 [4,58; 4,77]) в сравнении со стабильной группой МЗО (ОШ 1,81 [1,76; 1,85]) [23]. Можно предположить, что кардиометаболический риск выше именно у тех МЗО лиц, чей метаболический статус трансформируется в нездоровый с течением времени. В различных исследованиях было показано, что доля лиц, демонстрирующая трансформацию здорового фенотипа в нездоровый, определяется временем. Так, в когортном 20-летнем исследовании из 66 пациентов с фенотипом МЗО 21 (31,8%), 27 (40,9%) и 34 (51,5%) участников перешли в МНЗО статус после 5, 10 и 20 лет наблюдения соответственно [24]. В другом исследовании с участием 2422 человек через 8 лет наблюдения трансформация статуса МЗО в МНЗО произошла у 44,2% [8]. По нашим данным, 44,4% лиц с МЗО фенотипом перешли в категорию МНЗО в среднем через 6,5 года наблюдения, что согласуется с данными зарубежных исследований. В ситуации, когда подобная естественная трансформация с течением времени неизбежна, целесообразно выделять предикторы перехода метаболического статуса у лиц с ожирением и не допускать его развития на персональном уровне. В различных исследованиях «прогрессирование» здорового статуса в нездоровый у лиц с ожирением связывают со значительным увеличением ОТ (усугубление висцерального ожирения) в динамике: было отмечено повышение вероятности трансформации фенотипа в 2,7 раза при росте ОТ у МЗО лиц через 8 лет наблюдения [8]. В Тегеран-

ском исследовании 916 МЗО лиц к значимым предикторам развития метаболических нарушений были отнесены исходно низкий уровень липопротеинов высокой плотности, исходная гипертриглицеридемия или инсулинорезистентность [12]. В другом 10-летнем наблюдении к предикторам конверсии фенотипа были также отнесены дислипидемия (низкий уровень липопротеинов высокой плотности) (ОШ 0,24 [0,11–0,53], $p < 0,001$), повышение инсулина плазмы натощак (ОШ 2,45 [1,07–5,62], $p = 0,034$) и висцеральное ожирение (ОШ 2,04 [1,11–3,72], $p = 0,021$) [25]. В нашем исследовании был также выявлен исходно более высокий уровень триглицеридов и инсулина (а также индекса инсулинорезистентности НОМА-IR) у лиц, перешедших в фенотип МНЗО с течением времени, значимых исходных различий по липопротеинам высокой плотности получено не было. Увеличение ОТ с течением времени отмечалось у всех участников с исходным МЗО статусом. Возможно, на фоне увеличения ОТ, как маркера висцерального ожирения, происходит усугубление процессов, ассоциированных с субклиническим воспалением (выявлено значимое увеличение СРБ в динамике), что, в свою очередь, возможно, приведет к дальнейшей трансформации фенотипа в МНЗО у части лиц в будущем.

Можно предположить, что если рост ОТ как маркера висцерального ожирения достигает некоего критического значения со значимым увеличением ИМТ (что наблюдалось только в группе лиц, перешедших в МНЗО фенотип), то может изменяться функциональное состояние висцеральной жировой ткани, что отражается на углеводном обмене (отмечается значимое увеличение глюкозы натощак), а также на маркерах субклинического воспаления. В свою очередь, нарушение углеводного обмена у метаболически здоровых пациентов в динамике, согласно нашим данным, предопределяет их переход в категорию МНЗО с более чем десятикратной вероятностью.

Таким образом, увеличение ОТ, ИМТ и нарушения углеводного обмена в виде роста уровня глюкозы могут быть ассоциированы с трансформацией фенотипа МЗО в МНЗО с течением времени.

Значимо более высокий уровень мочевой кислоты как у лиц с фенотипом МНЗО, так и у тех МЗО лиц, чей фенотип трансформировался в МНЗО, согласуется с данными зарубежных исследований — уровень мочевой кислоты является важным предиктором нездорового ожирения. В исследовании 354 лиц от 18 до 60 лет комплексная модель логистической регрессии определила мочевую кислоту как лучший предиктор МНЗО с ОШ 3,4 [1,4–8,0] на единицу увеличения мочевой кислоты в сыворотке

крови (на 1 мг/дл) [26]. В крупном эпидемиологическом исследовании было продемонстрировано, что гиперурикемия часто предшествует развитию резистентности к инсулину и что сывороточный уровень мочевой кислоты является независимым фактором риска МС, включая резистентность к инсулину [27]. Возможно, повышение уровня мочевой кислоты входит в число инициальных нарушений, определяющих переход здорового кардиометаболического статуса в нездоровый. В экспериментальных исследованиях было высказано предположение, что мочевая кислота ингибирует высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток, активирует систему ренин-ангиотензин и повышает окислительный стресс, который повреждает эндотелиальные клетки и вызывает вазоконстрикцию, приводя к развитию гипертензии [28] и способствуя субклиническому атеросклерозу. Таким образом, оценка и регуляция уровня мочевой кислоты у лиц с МЗО статусом также могут стать терапевтической целью.

Ограничением нашего исследования является небольшой объем выборки, что может являться причиной широкого ДИ при проведении регрессионного анализа. Другим ограничением является неустановленная длительность существования статуса МЗО к моменту обследования на исходном этапе. Существуют данные о том, что начало формирования ожирения (в детском/подростковом возрасте, в постменопаузе у женщин и другое) имеет значение в отношении статуса МЗО [29]. Мы будем учитывать данный факт в последующем анализе данных. В данную работу не вошла оценка поведенческих факторов, которые также могут ассоциироваться с переходом здорового фенотипа в нездоровый [30, 31]. Кроме того, возможно, генетические детерминанты могут оказывать протективное воздействие на сохранение метаболического здоровья в динамике, что в настоящее время не вполне изучено и не изучалось нами в рамках данного исследования.

Выводы

1. Исходно более высокие уровни АД, инсулинорезистентности, липопротеинов низкой плотности и мочевой кислоты ассоциированы с трансформацией метаболически здорового в нездоровый фенотип у лиц ожирением.

2. У всех лиц с МЗО происходило значимое увеличение ОТ в динамике, сопровождаясь увеличением ИМТ только у лиц, перешедших в категорию метаболического нездоровья.

3. У лиц с ожирением, у которых была зарегистрирована трансформация здорового фенотипа в нездоровый, отмечался значимый рост уровня глюкозы крови, с более чем десятикратным увеличением

вероятности конверсии фенотипа в нездоровый при росте уровня глюкозы более чем на 0,5 ммоль/л.

4. Профилактика увеличения массы висцеральной жировой ткани и коррекция углеводного обмена имеют приоритетное направление с целью сохранения статуса МЗО.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет Государственного задания, тема «Создание новой технологии таргетной коррекции микробиома кишечника и разработка персонализированного подхода в проведении первичной профилактики и лечения атеросклероза при сердечно-сосудистых заболеваниях». / The research was supported by the State assignment "Development of a new technology for targeted correction of the intestinal microbiome and the development of a personalized approach to primary prevention and treatment of atherosclerosis in cardiovascular diseases".

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
2. World Health Organization Obesity and Overweight (6 December 2019). Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):219–227. doi:10.1007/s11154-013-9252-x
4. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):971–981. doi:10.1038/ijo.2010.216
5. Мустафина С. В., Щербакова Л. В., Козупеева Д. А., Малутина С. К., Рагино Ю. И., Рымар О. Д. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска. Ожирение и метаболизм. 2018;15(4):31–37. doi:10.14341/omet9615 [Mustafina SV, Shcherbakova LV, Kozupееva DA, Malyutina SK, Ragino YuI, Rymar OD. The prevalence of metabolically healthy obesity: data from the epidemiological survey in of Novosibirsk. *Obes Metab*. 2018;15(4):31–37. doi:10.14341/omet9615. In Russian].
6. Бояринова М. А., Орлов А. В., Ротарь О. П., Алиева А. С. Могучая Е. В., Васильева Е. Ю. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Кардиология. 2016;56(8):40–45. doi:10.18565/cardio.2016.8.40-45 [Boyarinova MA, Orlov AV, Rotar OP, Alieva AS, Moguchaya EV, Vasilieva EU. Adipokines level in metabolically healthy obese Saint-Petersburg inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya*. 2016;56(8):40–45. doi:10.18565/cardio.2016.8.40-45. In Russian].

7. Korduner J, Bachus E, Jujic A, Magnusson M, Nilsson PM. Metabolically healthy obesity (MHO) in the Malmö diet cancer study — epidemiology and prospective risks. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(6):548–554. doi:10.1016/j.orcp.2019.10.002
8. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Aging. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):703–708. doi:10.1530/EJE-15-0449
9. Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016;32(1):14–20. doi:10.1016/j.nut.2015.07.010
10. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007;48(6):1253–1262. doi:10.1194/jlr.R700005-JLR200
11. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet*. 2011;43(8):753–760. doi:10.1038/ng.866
12. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseini-panah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(3):514–519. doi:10.1038/ijo.2014.176
13. Schröder H, Ramos R, Baena-Diez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr*. 2014;53(6):1345–1353. doi:10.1007/s00394-013-0635-2
14. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:369–380. doi:10.2147/DMSO.S67441
15. Орлов А. В., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Алиева А. С., Дудорова Е. А., Колесова Е. П. и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):585–591. [Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, Alieva AS, Dudorova EA, Kolesova EP et al. Gender characteristics of the prevalence of behavioral risk factors among residents of St Petersburg. *Bull Russ Acad Med Sci*. 2015;70(5):585–591. In Russian].
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412–429. doi:10.1007/BF00280883
17. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906–2912. doi:10.1210/jc.2006-0594
18. Kang EY, Yim JE. Differences in dietary intakes, body compositions, and biochemical indices between metabolically healthy and metabolically abnormal obese Korean women. *Nutr Res Pract*. 2019;13(6):488–497. doi:10.4162/nrp.2019.13.6.488
19. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):152–162. doi:10.1016/S2213-8587(13)70062-7
20. Chen HH, Tseng YJ, Wang SY, Tsai YS, Chang CS, Kuo TC et al. The metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1241–1248. doi:10.1038/ijo.2015.65
21. Ahl S, Guenther M, Zhao S, James R, Marks J, Szabo A et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4172–4180. doi:10.1210/jc.2015-2765
22. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956–966. doi:10.1177/2047487315623884
23. Kim JA, Kim DH, Kim SM, Park YG, Kim NH, Baik SH et al. Impact of the dynamic change of metabolic health status on the incident type 2 diabetes: a Nationwide Population-Based Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019;34(4):406–414. doi:10.3803/EnM.2019.34.4.406
24. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimäki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):101–102. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.077
25. Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(9):1365–1370. doi:10.1038/ijo.2015.75
26. Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1): E71–E77. doi:10.1002/oby.20061
27. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69(8):928–933. doi:10.1253/circj.69.928
28. Lee SJ, Oh BK, Sung KC. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clin Hypertens*. 2020;26:13. doi:10.1186/s40885-020-00146-y
29. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1043–1051. doi:10.1038/ejcn.2010.114
30. Konieczna J, Yañez A, Moñino M, Babio N, Toledo E, Martínez-González MA et al. Longitudinal changes in Mediterranean diet and transition between different obesity phenotypes. *Clin Nutr*. 2020;39(3):966–975. doi:10.1016/j.clnu.2019.04.002
31. Dalleck LC, Van Guilder GP, Richardson TB, Bredle DL, Janot JM. A community-based exercise intervention transitions metabolically abnormal obese adults to a metabolically healthy obese phenotype. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:369–380. doi:10.2147/DMSO.S67441.eCollection 2014

Информация об авторах

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: rotar'_or@almazovcentre.ru;

Ерина Анастасия Максимовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: erina_am@almazovcentre.ru;

Паскарь Надежда Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией организации медицинской помощи научно-исследовательского отдела стандартизации и организации медицинской помощи

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: paskar'_na@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза Научного центра мирового уровня «Персонализированная медицина», руководитель центра атеросклероза ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: boyarinova@almazovcentre.ru;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: rotar'_op@almazovcentre.ru;

Anastasia M. Erina, MD, Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: erina_am@almazovcentre.ru;

Nadezhda A. Paskar, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Health Care System, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: paskar'_na@almazovcentre.ru;

Asiat S. Alieva, MD, PhD, Head, Laboratory of Lipid Disorders and Atherosclerosis, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Head, Centre of Atherosclerosis, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: moguchaya_ev@almazovcentre.ru;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Researcher, Scientific Research Laboratory of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kolesova_ep@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

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

Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов

Э. В. Кулешова¹, Н. В. Кузьменко^{1, 2},
М. Г. Плисс^{1, 2}, В. А. Цырлин¹

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

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

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
12.01.21 и принята к печати 28.01.21.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ данных о механизмах антигипертензивного эффекта блокаторов β -адренергических рецепторов. Описывается эффективность кардиотропного действия препаратов для снижения повышенного артериального давления (АД) при кратковременном и длительном назначении соединений, возможность влияния блокаторов на активность ренина плазмы. Рассматривается влияние β -адреноблокаторов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Представлены сведения о влиянии β -адреноблокаторов на миогенные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Анализируются возможности влияния β -адреноблокаторов на эндотелийзависимую гиперполяризацию гладких мышц резистивных артерий, нарушения NO-цГМФ-пути и блокады токов Ca^{2+} -каналов как факторов, обеспечивающих расширение резистивных сосудов и снижение повышенного АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, эндотелийзависимая гиперполяризация, блокады токов Ca^{2+} -каналов, минутный объем кровообращения

Для цитирования: Кулешова Э. В., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Механизмы антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):291–299. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-291-299

Mechanisms of beta-blockers antihypertensive action

E. V. Kuleshova¹, N. V. Kuzmenko^{1,2},
M. G. Pliss^{1,2}, V. A. Tsyrlin¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elvira V. Kuleshova,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.
E-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru

Received 12 January 2021;
accepted 28 January 2021.

Abstract

This article presents an analysis of data on the mechanisms of antihypertensive effect of β -adrenergic receptor blockers. The article describes the effectiveness of cardiotropic action of drugs to reduce high blood pressure (BP) with short-term and long-term action of compounds, the effect of blockers on the activity of plasma renin. The influence of β -blockers on the central mechanisms of blood circulation regulation is considered. Information on the effect of β -blockers on myogenic mechanisms of vascular tone regulation is presented. The possibilities of blockade of β -adrenergic receptors of endothelium-dependent hyperpolarization of smooth muscles of resistive arteries, violation of the NO-cGMP pathway and blockade of Ca^{2+} channel currents as factors providing expansion of resistive vessels and reduction of high BP are analyzed.

Key words: hypertension, β -blockers, endothelium-dependent hyperpolarization, current blockages of Ca^{2+} channels, cardiac output

For citation: Kuleshova EV, Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Mechanisms of beta-blockers antihypertensive action. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):291–299. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-291-299

Классификация β -адренорецепторов

В 1948 году R. P. Ahlquist описал два функционально различных типа адренорецепторов, получивших названия α - и β -рецепторы. В дальнейшем было показано, что существуют два подтипа α -адренорецепторов (α_1 и α_2) и три подтипа β -адренорецепторов [1].

Стимуляция α_1 -рецепторов катехоламинами приводит к активации фосфолипазы C через мембранно-связанный гетеротримерный G-белок Gq/11 с последующей продукцией внутриклеточного посредника инозитолтрифосфата и повышением внутриклеточного высвобождения ионов Ca^{2+} . Совместно с белком кальмодулином Ca^{2+} активирует киназу легкой цепи миозина, что приводит к повышению тонуса гладких мышц за счет фосфорилирования сократительного белка миозина и обеспечивает вазоконстрикцию. α_2 -адренорецепторы также могут вызывать сокра-

щение гладкомышечных клеток путем активации фосфолипазы C через $\beta\gamma$ -субъединицы G-белков.

Структура β -адренорецептора ассоциирована с энзимо-субстратным комплексом системы аденилатциклазы — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Внутриклеточная сигнализация после активации β -адренорецепторов в значительной степени зависит от тримерного белка Gs, связанного с аденилатциклазой (олигомерный аллостерический фермент с выраженной асимметрией по отношению к обеим сторонам мембраны клетки), функция которой заключается в катализе образования цАМФ из АТФ. Взаимодействие катехоламинов с β -адренорецепторами повышает концентрацию внутриклеточного цАМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу А. цАМФ ингибирует активацию киназы легкой цепи миозина, что уменьшает тонус гладких мышц. Аденилатциклаза фосфо-

рирует ряд других внутриклеточных ферментов, влияющих на клеточный метаболизм и функции. Субстрат взаимодействия катехоламинов с системой аденилатциклазы в разных тканях специфичен.

β -адренорецепторы до недавнего времени делились на два подтипа — β 1- и β 2-адренорецепторы. Активация β 1-адренорецепторов, локализованных в миокарде и почках, приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений, усилению атриовентрикулярной проводимости и возбудимости миокарда, увеличению секреции ренина. β 2-адренорецепторы локализованы в бронхах, ряде магистральных кровеносных сосудов, печени, и их активация приводит к расслаблению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, нарушает мобилизацию глюкозы из печени вследствие торможения гликогенолиза и глюконеогенеза и оказания потенцирующего гипогликемизирующего действия инсулина, расслабляет тонус ряда артериальных сосудов (почечных, почек).

Как в фармакологических, так и в молекулярно-генетических исследованиях было показано существование еще одного подтипа β -адренорецепторов — β 3-адренорецепторы. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению липолиза в жировой ткани, повышению теплопродукции, обусловленной распадом бурого жира. Общее содержание β 3-адренорецепторов человека в организме может варьировать — оно меняется при повышении массы тела, развитии инсулинорезистентности и инсулиннезависимого сахарного диабета. Эти рецепторы обладают гораздо более высоким сродством с норадреналином, чем с адреналином, и, в отличие от β 1- и β 2-адренорецепторов, не подвержены десенситизации.

Использование β -адреноблокаторов в терапии артериальной гипертензии

Широкое распространение β -адренорецепторов в организме неизбежно поставило вопрос о возможности их активации или блокады для использования в клинике. Возможности симуляции рецепторов (прежде всего β 2-рецепторов) начали широко использовать для лечения обструкции бронхов. Использование блокаторов β -адренорецепторов началось с 1962 года, когда был синтезирован препарат первого поколения — неселективный β -адреноблокатор пропранолол. В 1964 году B. Pritchard и P. Gillam [2] показали, что препарат обладает гипотензивным и противоаритмическим, а James Whyte Black (Джеймс Уайт Блэк), Gertrude Belle Elion (Гертруда Элайон) и George Hitchings (Джордж Хитчингс) — антиангинальным действием, причем последние авторы в 1988 году за разработку и внедрение в кли-

нику β -адреноблокаторов были удостоены Нобелевской премии, а James Whyte Black (Джеймс Уайт Блэк) английской королевой был удостоен рыцарского звания.

Для большинства соединений, блокирующих β -адренорецепторы, характерно существование оптических изомеров. Специфическое взаимодействие с рецептором проявляют только L-изомеры. D-формы не блокируют β -адренорецепторы. Но и L- и D-формы обладают мембраностабилизирующей активностью, что может иметь отношение к фармакодинамическим эффектам β -адреноблокаторов, в частности, к их антигипертензивному действию [3].

Несмотря на различные мнения о целесообразности использования препаратов, блокирующих β -адренорецепторы, в лечении артериальной гипертензий (АГ), доля пациентов, нуждающихся в их назначении, составляет не менее 20 % [4]. При этом желательными свойствами β -адреноблокатора как антигипертензивного средства следует считать липофильность, отсутствие внутренней симпатомиметической активности, побочных метаболических эффектов и возможное вазодилатирующее действие.

Гипертоническая болезнь характеризуется повышением периферического сопротивления кровотоку, обусловленным утолщением стенки сосудов и уменьшением их просвета. Морфологическим изменениям подвергаются как крупные сосуды, в которых происходит увеличение содержания коллагена в меди и уменьшение эластина, так и артериолы, в которых происходят утолщение стенки за счет гиперплазии мышечных клеток и увеличение соотношения толщина стенки/просвет сосуда. Активация симпатической нервной системы способна ускорять пролиферацию гладкомышечных клеток, что имеет значение для сосудистого ремоделирования при АГ [5]. При этом происходят не только морфологические — гипертрофия и гиперплазия гладких мышц сосудов и соединительнотканного матрикса (то есть ремоделирование сосудов), но и функциональные изменения — уменьшение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Это обеспечивает изменение вязко-упругих свойств сосудов и снижение их растяжимости.

Уже на первых этапах применения β -адреноблокаторов причину их антигипертензивного действия связывали с блокадой рецепторов миокарда. Это объяснялось тем, что эта блокада вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное, брадикардическое действие) и снижение сократительной активности сердца. Два этих фактора должны приводить к уменьшению ударного и минутного объемов кровообращения и, соответ-

ственно, снижению артериального давления (АД). Это, казалось бы, логичное заключение не всегда находит, однако, фактическое подтверждение.

Как указывалось выше, пропранолол был первым β -адреноблокатором, который начал использоваться для лечения АГ. При изучении гемодинамического эффекта пропранолола у больных гипертонической болезнью при его однократном внутривенном введении было обнаружено урежение сердечных сокращений, в максимальной мере выраженное у больных с исходной тахикардией. Незначительно снижалось систолическое АД и значительно уменьшался минутный объем кровообращения [3].

При многократном назначении пропранолола уже через 1–3 дня после начала терапии наблюдался антигипертензивный эффект. Гипотензия возникала у большинства пациентов с гипертонической болезнью и больных с нефроптозом. У больных АГ почечного генеза лечение β -адреноблокатором было менее эффективным [3].

По мере продолжения терапии β -адреноблокатором антигипертензивный эффект препаратов усиливался, но гемодинамическая структура сниженного АД изменялась. У одних пациентов после длительного назначения пропранолола снижение минутного объема кровообращения не сопровождалось существенным изменением периферического сопротивления кровотоку, а у ряда больных это сопротивление снижалось. Снижение общего периферического сопротивления кровотоку было доказано у пациентов с многолетним назначением пропранолола. У больных гипертонической болезнью, не получающих антигипертензивную терапию, через 5 лет наблюдения общее периферическое сопротивление кровотоку составляло $2736 \pm 172 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$. У пациентов, которым пропранолол назначался в течение 5 лет, оно соответствовало $1518,2 \pm 121 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ [6]. При этом, если у больных в контрольной группе (без терапии) сердечный индекс через 5 лет наблюдения составлял $2,5 \pm 0,2 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$, то у пациентов, которых пропранололом лечили 5 лет, сердечный индекс не изменялся, и даже имела тенденция к его увеличению — $2,9 \pm 0,4 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$.

О способности β -адреноблокаторов снижать АД без уменьшения минутного объема кровообращения свидетельствуют результаты исследования другого неселективного препарата — тимолола [6]. При этом была отмечена одна интересная особенность фармакодинамики соединения. Через 3 часа после введения тимолола наблюдалось уменьшение минутного объема кровообращения, которое не сопровождалось антигипертензивным эффектом. Снижение АД началось после восстановления сердечного выброса.

В течение 6 недель терапии антигипертензивный эффект тимолола не сопровождался уменьшением минутного объема кровообращения [7].

Неселективный экспериментально используемый β -адреноблокатор дилевалол по своей β -антагонистической активности аналогичен активности пропранолола. В экспериментах у спонтанно гипертензивных крыс дилевалол снижал АД, не влияя на частоту сокращений сердца и минутный объем кровообращения [8].

При длительном назначении лабеталола, который является конкурентным антагонистом α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, наблюдается снижение АД, частоты сердечных сокращений и периферического сопротивления кровотоку при незначительном изменении (или вообще без снижения) сердечного выброса [9]. Можно было предположить, что снижение АД после применения лабеталола обусловлено в большей степени α -адреноблокирующим эффектом препарата, а не его β -блокирующей активностью. Однако фармакологические характеристики лабеталола не полностью соответствуют этому предположению. Лабеталол обладает примерно одной четвертой β -адреноблокирующей активности пропранолола и половиной α -адреноблокирующей активности фентоламина с соотношением β -адреноблокирующая активность / α -адреноблокирующая активность — 7:1 [10]. По мнению ряда авторов, антигипертензивный эффект лабеталола вообще обеспечен только снижением сосудистого сопротивления, так как при снижении повышенного АД сердечный выброс поддерживается увеличением ударного объема [11]. Снижение периферического сопротивления кровотоку после введения некоторых β -адреноблокаторов вообще начали объяснять возможной активацией сосудистых β -рецепторов [12–14].

Показано, что у пациентов с АГ неселективный β -адреноблокатор тимолол, оказывая антигипертензивное действие, снижает минутный объем кровообращения в начале терапии. В то же время тимолол восстанавливал сердечный выброс через 5 недель использования [15].

Если неселективные β -адреноблокаторы снижают сосудистое сопротивление, то в отношении препаратов второго поколения (кардиоселективных препаратов) данные противоречивы. В ряде исследований показано, что метопролол, который назначался больным АГ в течение года, снижал АД без изменения (или с увеличением) общего периферического сопротивления кровотоку [16–19]. В то же время селективный β -адреноблокатор целипролол (препарат с внутренней симпатомиметической активностью) у больных гипертонической болезнью после 18-недельного применения снижал АД, и этот

эффект был обусловлен уменьшением системного и регионарного периферического сопротивления кровотоку без изменения минутного объема кровообращения [20]. Аналогичный эффект наблюдается и в отношении бисопролола. У 26 пациентов с АГ 6-недельное назначение бисопролола приводило к снижению АД при неизменной фракции сердечного выброса [21].

В клинической практике маркером изменения упруго-вязких свойств сосудов и, соответственно, их жесткости является скорость распространения пульсовой волны [22, 23]. Соответственно, если блокаторы β -адренорецепторов уменьшают скорость распространения пульсовой волны, это свидетельствует об уменьшении жесткости сосудов вследствие их дилатации.

Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований показал, что атенолол наряду со снижением АД уменьшает скорость распространения пульсовой волны [24]. Проведенный метаанализ 27 независимых клинических исследований, описанных в 24 статьях, направленный на оценку влияния различных препаратов на жесткость артерий у больных гипертонической болезнью, определяемую по оценке скорости распространения пульсовой волны, показал, что β -адреноблокаторы снижают жесткость артериальных сосудов, и этот эффект коррелирует с продолжительностью лечения [25].

Анализ литературных данных, таким образом, показывает, что снижение АД, вызываемое β -адреноблокаторами, во многом связано с влиянием препаратов на сосудистое русло, диаметр которого во многом определяет периферическое сопротивление кровотоку. Причиной снижения этого сопротивления может быть:

1. Влияние препаратов на β -рецепторы юкстагломерулярного аппарата почек;
2. Влияние препаратов на центральные механизмы регуляции кровообращения и снижение нейrogenного сосудистого тонуса;
3. Влияние препаратов на механизмы регуляции миогенного (базального) тонуса сосудов.

Влияние β -адреноблокаторов на юкстагломерулярный аппарат почек

Уже первые исследования применения пропранолола у пациентов с АГ показали, что антигипертензивное действие препарата возникало позднее, чем уменьшение минутного объема кровообращения, и снижение АД имело незначительную связь с изменением активности ренина плазмы [26].

Антигипертензивный эффект внутривенной (однократной) и пероральной (длительной) β -адрено-

блокады пропранололом или пиндололом оценивали у 46 пациентов мужского пола с пограничной (I группа; 23 пациента) или устойчивой (II группа; 23 пациента) эссенциальной АГ. АД, активность ренина и концентрацию альдостерона в плазме крови определяли в течение ночи каждые 30 минут до и после введения препаратов. У пациентов I группы наблюдалась выраженная вариабельность активности ренина с относительно низкими значениями до полуночи и значительным повышением рано утром. Напротив, у пациентов II группы наблюдались низкие значения активности ренина в плазме крови и лишь минимальные колебания ренина. В I группе пациентов после β -блокады дневные и ночные профили ренина были аналогичны тем, которые наблюдались во II группе до лечения. У пациентов I группы однократная, а также длительная блокада β -адренорецепторов устраняла дневно-ночной ритм активности ренина плазмы, но не изменяла концентрации альдостерона в плазме крови [27].

Некоторые β -адреноблокаторы (например, практолол) вообще вызывают антигипертензивный эффект, не влияя на активность ренина плазмы.

В ряде исследований анализ корреляции между изменением системной гемодинамики и активностью ренина крови после применения β -адреноблокаторов не выявил существенной взаимосвязи [3]. Более того, имеются данные, свидетельствующие, что способность β -адреноблокаторов влиять на выделение ренина вызывает большой вопрос. В исследованиях, в которых этот механизм анализировался, было изучено влияние DL-, D-, L-пропранолола и пиндолола на этот процесс. Препараты вводились крысам внутрибрюшинно или *in vitro* в срезы почек. В экспериментах *in vivo* DL-, D- и L-пропранолол значительно ингибировали активность ренина плазмы и содержание ренина в почках у нормальных крыс. Кроме того, в исследовании *in vitro* базальные уровни ренина в почках были значительно ингибированы пропранололом. Пиндолол также подавлял высвобождение ренина, но его эффекты были значительно меньше, чем у других препаратов. Так как D-пропранолол практически не блокирует β -адренорецепторы, а пиндолол, эффективно блокируя β -адренорецепторы, не обладает мембраностабилизирующим эффектом, сделано заключение о том, что ингибирующее влияние β -адреноблокаторов на высвобождение ренина зависит от мембраностабилизирующего действия препаратов, а не их β -блокирующего эффекта [28]. Таким образом, представление о роли подавления выделения ренина в антигипертензивном эффекте β -адреноблокаторов не находит фактического подкрепления.

Центральные эффекты β -адреноблокаторов

β -адреноблокаторы различаются по способности растворяться в жирах или водной среде. Ряд β -адреноблокаторов — липоидотропные препараты. Пропранолол является высоколипофильным соединением, пиндолол и метопролол — умеренно липофильные. Липоидотропность соединений позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать центральное действие. Именно с этой способностью связывают ряд побочных эффектов (слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации) β -адреноблокаторов. Однако литературные данные не подтверждают предположения о влиянии β -адреноблокаторов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Во-первых, различия в эффектах гидрофильных (не проникающих через гематоэнцефалический барьер) и липофильных препаратов на вегетативную регуляцию variability сердечного ритма не выявлено [29]. Во-вторых, регистрация электрической активности симпатических волокон в составе мышечных нервов не показала центрального симпатингибирующего эффекта β -адреноблокаторов [30–32].

Периферические эффекты β -адреноблокаторов

Уменьшение периферического сопротивления кровотоку обусловлено расширением сосудов большого круга кровообращения. Расширение артериальных сосудов под влиянием блокаторов β -адренорецепторов вызвано, таким образом, снижением миогенного сосудистого тонуса и связано с деятельностью эндотелия. Эндотелий поддерживает гомеостаз сосудов за счет функционирования активных вазодилататоров. Хотя простагландин и оксид азота признаны основными факторами вазодилатации, в последние годы накопилось много доказательств роли другого вазодилатора, известного как эндотелиевый гиперполяризующий фактор. Эндотелийзависимая гиперполяризация способствует расслаблению гладкой мускулатуры, и ее роль в вазорелаксации возрастает, когда биодоступность NO снижается при определенных сосудистых патологиях.

Механизм эндотелиевого гиперполяризующего фактора обусловлен распространением гиперполяризующего тока от эндотелия к гладкой мускулатуре резистивных сосудов. В сосудистой стенке присутствуют три подтипа Ca^{2+} активируемых K канала ($\text{K}(\text{Ca})$) — большой, промежуточной и малой проводимости ($\text{BK}(\text{Ca})$, $\text{IK}(\text{Ca})$ и $\text{SK}(\text{Ca})$). Каналы $\text{BK}(\text{Ca})$ экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов, в то время как $\text{IK}(\text{Ca})$ и $\text{SK}(\text{Ca})$ преимущественно локализируются в эндотелиаль-

ных клетках. Активация этих каналов гиперполяризует эндотелиальные клетки, и выход K^+ через них может действовать как диффузный гиперполяризующий фактор. Гиперполяризация гладкомышечных клеток вызывается либо электрической связью через миоэндотелиальные щелевые соединения, либо ионами калия, которые, накапливаясь в межклеточном пространстве, активируют внутренний выпрямляющий калиевый канал $\text{Kir}2.1$ и/или Na^+/K^+ -АТФазу. Диффузная гиперполяризация вдоль эндотелия артерий и артериол вызывает их последующую вазодилатацию [33–36].

Существует еще один механизм, обуславливающий возможный механизм вазодилатации. В сравнительно недавно проведенных исследованиях было показано, что интерстициальные клетки Кахаля, обеспечивающие генерацию и распространение электрических медленных сигналов к гладким мышцам и деполяризацию этих мышц, локализованы не только в стенках гастродуоденальной системы, но и в кровеносных сосудах. Эти клетки обеспечивают высвобождение Ca^{2+} из эндосаркоплазматического ретикулума и выступают как стимуляторы сокращения гладкомышечных клеток [37]. Соответственно, нарушение функционирования клеток Кахаля может препятствовать деполяризации гладких мышц сосудов.

Показано, что активаторы β -адренорецепторов тормозят эндотелийзависимую гиперполяризацию гладких мышц резистивных артерий [38]. Соответственно, блокаторы β -адренорецепторов оказывают противоположный эффект. В настоящее время синтезировано соединение ICI-118,551 , которое является специфическим избирательным блокатором β_2 -адренергических рецепторов [39]. Доказано, что ICI 118,551 , помимо стимуляции NO-пути в легочной артериальной сосудистой системе, потенцирует эндотелийзависимую вазорелаксацию, облегчая активность калиевых каналов в эндотелии главной брыжечной артерии крыс.

В экспериментальных условиях регистрировался мембранный потенциал гладких мышц мелких артерий брыжейки крыс и эндотелия сосудов при перфузии артерий агонистами β -адренорецепторов. Перфузия приводила к угнетению эндотелийзависимой вазодилатации сосудов. Это ингибирующее действие агонистов β -адренорецепторов имитировалось прямой активацией аденилатциклазы и блокировалось неселективным (пропранолол) и селективным (атенолол) β -адреноблокаторами. Эндотелийзависимая гиперполяризация мембраны, вызываемая ацетилхолином, также угнеталась стимуляцией β -адренорецепторов как в интактных артериях, так и в изолированных эндотели-

альных клетках. Блокирование К-каналов мембраны клеток предотвращало подавление агонистами β -адренорецепторов гиперполяризации мембраны клеток и вазодилатации. На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что в эндотелиальных клетках резистивных артерий большого круга кровообращения локализованы β 1-адренорецепторы, и активация рецепторов I подтипа обеспечивает угнетение эндотелийзависимой гиперполяризации и вазодилатации артерий, обусловленной ацетилхолином. Это обусловлено торможением эндотелиальных калиевых каналов [40]. При этом изучение β -блокирующей активности бетаксолола (кардиоселективного β -адреноблокатора) в исследованиях *in vitro* на модели одиночных гладкомышечных клеток брыжеечной артерии и воротной вены морской свинки показало, что бетаксолол ингибирует и Ca^{2+} -каналы в гладкомышечных клетках [41]. Доказано, что сосудорасширяющий эффект бетаксолола, связанный с блокадой Ca^{2+} -каналов, проявляется не только *in vitro*, но и *in vivo* [42]. Высказывается предположение, что способность бетаксолола вызывать вазодилатацию артериальных сосудов обусловлена не β -блокирующей способностью препарата, а другими свойствами соединения. При изучении влияния β -адреноблокатора на Ca^{2+} -зависимые каналы мембраны гладких мышц сосудов было показано, что бетаксолол ингибировал токи Ca^{2+} -каналов в зависимости от дозы как в клетках брыжеечной артерии, так и в клетках воротной вены. Два изомера соединения — (+)-бетаксолол и (–)-бетаксолол (относительная β -антагонистическая эффективность 0,1 и 1 соответственно) — обладали сходной способностью ингибировать токи каналов Ca^{2+} в клетках воротной вены. Пропранолол не подавлял эти токи. Таким образом, ингибирующее действие бетаксолола на токи Ca^{2+} -каналов не зависело от β -адренорецептора. Авторы приходят к заключению, что бетаксолол оказывает прямое ингибирующее действие на зависимые от напряжения Ca^{2+} -каналы в гладкомышечных клетках сосудов [41]. Однако показано, что аналогичный эффект на токи Ca^{2+} в гладких мышцах сосудов оказывает не только бетаксолол, но и тимолол [43].

Способность блокаторов β -адренорецепторов расширять резистивные сосуды зависит, по-видимому, и от функционального состояния эндотелия. Для изучения вазодилатирующего эффекта β -адреноблокаторов в опытах *in vitro* изолировались аорта и брыжеечная артерия крыс. Пропранолол (10–100 мкмоль/л) вызывал релаксацию колец аорты и брыжеечной артерии с интактным эндотелием, причем степень релаксации зависела от дозы. Изомеры D- и L-пропранолола также вызывали

аналогичные реакции, сопоставимые с действием DL препарата. Метопролол (10–100 мкмоль/л) вызывал незначительное расслабление полосок аорты и артерии, тогда как атенолол (10–100 мкмоль/л) не влиял на диаметр сосудов. Ингибитор оксида азота N (G)-нитро-L-аргинин метиловый эфир и ингибитор гуанилатциклазы, а также удаление эндотелия значительно снижали релаксационные реакции. Кроме того, DL-пропранолол заметно повышал уровень цГМФ в интактных препаратах эндотелия. На основании проведенных исследований делается заключение, что пропранолол расслабляет гладкие мышцы артерий с помощью механизмов, включающих активацию NO-цГМФ-пути и блокаду притока кальция, независимо от блокады β -адренорецепторов [44].

Локализация β 1-адренорецепторов в эндотелиоцитах артериальных сосудов объясняет способность β -блокаторов второго поколения (кардиоселективных β -адреноблокаторов) вызывать расширение резистивных сосудов и оказывать антигипертензивное действие. Понятна и целесообразность использования для снижения АД препаратов третьего поколения, так как α -адреноблокирующая способность карведилола и модуляция выделения оксида азота небивололом потенцируют вазодилатирующий эффект блокаторов β -адренорецепторов.

Заключение

Анализ литературных данных, посвященных анализу механизма антигипертензивного действия блокаторов β -адренергических рецепторов, показывает, что снижение повышенного АД под влиянием этих препаратов обусловлено разными причинами. Среди этих причин необходимо выделить кардиотропный эффект препаратов и, прежде всего, урежение частоты сердечных сокращений даже при неизменном ударном объеме кровообращения, и дилатацию сосудов, обусловленную угнетением эндотелийзависимой гиперполяризации вследствие торможения эндотелиальных калиевых каналов, нарушения NO-цГМФ-пути и блокады токов Ca^{2+} -каналов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153(3):586–600. doi:10.1152/ajplegacy
2. Prichard BN, Gillam PM. Use of propranolol (inalderal) in treatment of hypertension. *Br Med J.* 1964;2(5411):725–727. doi:10.1136/bmj.2.5411.725
3. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств. М.: Медицина, 1978. 271 с. [Valdman AV, Almazov VA, Tsyrlin VA. Clinical

- neuropharmacology of hypotensive agents. M.: Medicine, 1978. 271 p. In Russian].
4. Перепеч Н. Б., Шурыгина В. Д. Место β -адреноблокаторов в фармакотерапии артериальной гипертензии. Обзор литературы. Вестник СПбГУ. 2014;11(1):76–86. [Perepech NB, Shurygina VD. The place of β -blockers in the pharmacotherapy of arterial hypertension. Literature review. Vestnik SPbGU. 2014;11(1):76–86. In Russian].
5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Medical Publishing house, 2008. 312 p. In Russian].
6. Алмазов В. А., Цырлин В. А., Шляхто Е. В., Маслова Н. П. Антигипертензивные препараты. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1997. 232 с. [Almazov VA, Tsyrlin VA, Shlyakhto EV, Maslova NP. Antihypertensive drugs. St Petersburg: SPbGMU publishing house, 1997. 232 p. In Russian].
7. Franciosa JA, Freis ED. Normal cardiac output during β blockade with timolol in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(2):158–164.
8. Colfer HT, Cottier C, Sanchez R, Julius S. Role of cardiac factors in the initial hypotensive action by β -adrenoreceptor blocking agents. Hypertension. 1984;6(2 Pt 1):145–151.
9. Sybertz EJ, Watkins RW. Preclinical pharmacologic properties of dilevalol, an antihypertensive agent possessing selective β -2 agonist-mediated vasodilation and β antagonism. Am J Cardiol. 1989;63(1):31–61. doi:10.1016/0002-9149(89)90120-3
10. Carter BL. Labetolol. Drug Intell. Clin Pharm. 1983;17(10):704–712.
11. Kanto JH. Current status of labetalol, the first α - and β -blocking agent. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1985;23(11):617–628.
12. Louis WL, McNei JJ, Drummer OH. Pharmacology of combined α - β -blockade. Drugs. 1984;28(Suppl 2):16–34. doi:10.2165/00003495-198400282-00003
13. Sybertz EJ, Baum T, Pula KK, Nelson S, Eynon E, Sabin S. Studies on the mechanism of the acute antihypertensive and vasodilator actions of several β adrenoreceptor. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(5):749–758. doi:10.1097/00005344-198209000-00009
14. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetolol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. Pharmacotherapy. 1983;3(4):193–219. doi:10.1002/j.1875-9114.1983.tb03252
15. Franciosa JA, Freis ED. Normal cardiac output during β blockade with timolol in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(2):158–164. doi:10.1002/cpt.1975182158
16. Lund-Johansen P, Ohm OJ. Haemodynamic long-term effects of metoprolol at rest and during exercise in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1977;4(2):147–151. doi:10.1111/j.1365-2125
17. Morgan T, Snowden R, Butcher L. Effect of carvedilol and metoprolol on blood pressure, blood flow, and vascular resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;11:124–129.
18. Trimarco B, Lembo G, DeLuca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Volpe M et al. Long-term reduction of peripheral resistance with celiprolol and effects on left ventricular mass. J Int Med Res. 1988;16(1):62A–72A.
19. Prisant LM, Carr AA, Desnoyers M, Westcott RJ, Zinny MA, O'Donnell DM et al. Multicenter evaluation of the hemodynamic effects of bisoprolol in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol. 1990;30(12):1096–1111. doi:10.1002/j.1552-4604
20. Trimarco B, Lembo G, DeLuca N, Ricciardelli B, Rosiello G, Volpe M et al. Long-term reduction of peripheral resistance with celiprolol and effects on left ventricular mass. J Int Med Res. 1988;16(1):62A–72A.
21. Prisant LM, Carr AA, Desnoyers M, Westcott RJ, Zinny MA, O'Donnell DM et al. Multicenter evaluation of the hemodynamic effects of bisoprolol in patients with mild to moderate hypertension. J Clin Pharmacol. 1990;30(12):1096–1111. doi:10.1002/j.1552-4604
22. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. М.: Мир, 1983. 400 с. [Pedley T. The fluid mechanics of large blood vessels. M.: Mir, 1983. 400 p. In Russian].
23. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваск. тер. и профил. 2016;15(2). doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Mishin VA, Oleynikov VE et al. The agreed opinion of russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2). doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. In Russian].
24. Xie H, Luo G, Zheng Y, Peng F, Xie L. A meta-analytical comparison of atenolol with angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate in hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2017;39(5):421–426. doi:10.1080/10641963.2016.1267188
25. Niu W, Qi Y. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of β -blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. Int J Cardiol. 2016;218:109–117. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.017
26. Stokes GS, Graham RM, Weber MA. The role of renin in the antihypertensive action of β adrenoreceptor blocking agents. Drugs. 1976;11(1):150–156. doi:10.2165/00003495-197600111-00031
27. Stumpe KO, Kolloch R, Vetter H, Gramann W, Krück F, Ressel C et al. Acute and long-term studies of the mechanisms of action of β -blocking drugs in lowering blood pressure. Am J Med. 1976;60(6):853–865. doi:10.1016/0002-9343(76)90905-0
28. Saruta T, Eguchi T, Nakamura R, Misumi J, Kondo K, Oka M. Mechanism of renin inhibition by β adrenergic blocking agents. Effects of dl-, d-, l-propranolol and pindolol on renin release. Jap Heart J. 1980;21(1):103–109. doi:10.1536/ihj.21.103
29. Vaile JC, Fletcher J, Al-Ani M, Ross HF, Littler WA, Coote JH et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic β -blockers on human cardiac vagal control. Clin Sci (Lond). 1999;97(5):585–593.
30. Wallin BG, Sundlöf G, Strömberg E, Aberg H. Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. Hypertension. 1984;6(4):557–562. doi:10.1161/01.hyp.6.4.557
31. Tank J, Diedrich A, Schroeder C, Stoffels M, Franke G, Sharma AM et al. Limited effect of systemic β -blockade on sympathetic outflow. J Hypertens. 2001;38(6):1377–1381. doi:10.1161/hy1201.096120
32. Burns J, David AS, Mary G, Mackintosh A, Stephen F, Ball G et al. Arterial pressure lowering effect of chronic atenolol therapy in hypertension and vasoconstrictor sympathetic drive. Hypertension. 2004;44(4):454–458. doi:10.1161/01.HYP.0000141411.94596
33. Coleman HA, Tare M, Parkington HC. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(9):641–649. doi:10.1111/j.1440-1681
34. Dora KA, Gallagher NT, McNeish A, Garland CJ. Modulation of endothelial cell $\text{KCa}_{3.1}$ channels during endothelium-derived hyperpolarizing factor signaling in mesenteric resistance arteries. Circ Res. 2008;102(10):1247–1255. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.172379

35. Félétou M. Calcium-activated potassium channels and endothelial dysfunction: therapeutic options? *Br J Pharmacol.* 2009;156(4):545–562. doi:10.1111/j.1476-5381

36. Garland CJ, Dora KA. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol. (Oxf).* 2017;219(1):152–161. doi:10.1111/apha.12649

37. Harhun MI, Pucovsky V, Povstyan OV, Gordienko DV, Bolton TB. Interstitial cells in the vasculature. *J Cell Mol Med.* 2005;9(2):232–243. doi:10.1111/j.1582-4934

38. Yarova PL, Smirnov SV, Dora KA, Garland CJ. β_1 -Adrenoceptor associated dilatation in resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 2013;169(4):875–886. doi:10.1111/bph.12160

39. Cuesta AM, Albiñana V, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, de Rojas PI, de Las Heras KVG et al. The β_2 -adrenergic receptor antagonist ICI-118,551 blocks the constitutively activated HIF signalling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):10062. doi:10.1038/s41598-019-46448-6

40. Yarova PL, Smirnov SV, Dora KA, Garland CJ. β_1 -Adrenoceptor stimulation suppresses endothelial IK(Ca)-channel hyperpolarization and associated dilatation in resistance arteries. *Br J Pharmacol.* 2013;169(4):875–886. doi:10.1111/bph.12160

41. Setoguchi M, Ohya Y, Abe I, Fujishima M. Inhibitory action of betaxolol, a β_1 -selective adrenoceptor antagonist, on voltage-dependent calcium channels in guinea-pig artery and vein. *Br J Pharmacol.* 1995;115(1):198–202. doi:10.1111/j.1476-5381

42. Yu DY, Su EN, Cringle SJ, Alder VA, Yu PK, DeSantis L. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents β -adrenergic antagonists and Ca^{2+} entry blockers. *Surv Ophthalmol.* 1999;43(1): S214–S222. doi:10.1016/s0039-6257(99)00042-9

43. Dong Y, Ishikawa H, Wu Y, Shimizu K, Goseki T, Yoshitomi T. Effect and mechanism of betaxolol and timolol on vascular relaxation in isolated rabbit ciliary artery. *Jap J Ophthalmol.* 2006;50(6):504–508. doi:10.1007/s10384-006-0377-2

44. Priviero FB, Teixeira CE, Toque HA, Claudino MA, Webb RC, De Nucci G et al. Vasorelaxing effects of propranolol in rat aorta and mesenteric artery: a role for nitric oxide and calcium entry blockade. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(5–6):448–455. doi:10.1111/j.1440-1681

Информация об авторах

Кулешова Эльвира Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kuleshova@yandex.ru;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru;

Плисс Михаил Геннадиевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: tsyrlnva@mail.ru.

Author information

Elvira V. Kuleshova, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Institute of Cardiovascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kuleshova@yandex.ru;

Natalia V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher of Blood Circulation Biophysics Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: kuzmenko_nv@almazovcentre.ru;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Biophysics of Blood Circulation Laboratory, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Vitaliy A. Tsyrlyn, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: tsyrlnva@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.132

Показатели жесткости аорты при дегенеративном аортальном стенозе

К. В. Протасов¹, А. С. Макарова^{1,2},
В. И. Батёха², Ю. В. Желтовский^{1,2}

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская областная орден «Знак Почета» клиническая больница», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Макарова Александра Сергеевна,
Иркутская ГМАПО — филиал ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России,
микрорайон Юбилейный-100, Иркутск,
Россия, 664049.
Тел.: 8(3952)46–11–35.
E-mail: MakarovaAlexandraS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
29.12.20 и принята к печати 06.04.21.

Резюме

Аортальный стеноз (АС) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность АС и сосудистая жесткость ассоциированы с возрастом. Повышенная артериальная жесткость является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Патогенетические и клинические взаимосвязи дегенеративного АС и жесткости аорты мало изучены. В настоящем обзоре отражены современные представления о взаимосвязях дегенеративного АС и аортальной ригидности. Описаны результаты исследований о влиянии хирургической и эндоваскулярной коррекции порока на показатели жесткости аорты. Обсуждены возможности их использования для прогноза течения АС и исходов протезирования клапана. Определены нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: аортальный стеноз, протезирование аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, жесткость аорты, скорость пульсовой волны, апplanationная тонометрия, индекс аугментации, центральное давление

Для цитирования: Протасов К. В., Макарова А. С., Батёха В. И., Желтовский Ю. В. Показатели жесткости аорты при дегенеративном аортальном стенозе. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):300–308. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-300-308

Aortic stiffness in degenerative aortic stenosis

K. V. Protasov¹, A. S. Makarova^{1, 2},
V. I. Batekha², Y. V. Zheltovskiy^{1, 2}

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Alexandra S. Makarova,
Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education,
Microdistrict Yubileiny-100, Irkutsk,
664049 Russia.
Phone: 8(3952)46-11-35.
E-mail: MakarovaAlexandraS@yandex.ru

Received 29 December 2020;
accepted 6 April 2021.

Abstract

Aortic stenosis (AS) is one of the most common cardiovascular diseases. The prevalence of AS and vascular stiffness are significantly associated with age. Elevated arterial stiffness is an independent risk factor for cardiovascular events. The pathogenetic and clinical relationship of degenerative AS and aortic stiffness is poorly known. This review reflects the current understanding of the relationship between degenerative AS and aortic stiffness. The existing evidence on the effects of surgical and endovascular correction of the defect on aortic stiffness is described. The potential predictors of AS prognosis and outcomes of valve replacement are discussed. Unresolved issues and directions for further research are clarified.

Key words: aortic stenosis, aortic valve replacement, transcatheter aortic valve implantation, aortic stiffness, pulse wave velocity, applanation tonometry, augmentation index, central pressure

For citation: Protasov KV, Makarova AS, Batekha VI, Zheltovskiy YV. Aortic stiffness in degenerative aortic stenosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):300–308. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-300-308

Введение

Жесткость (растяжимость) артерий определяется как способность артериальной стенки к сопротивлению растяжению под действием давления и скорости кровотока [1]. Аорта способствует переходу значительной части энергии сердечного сокращения на период диастолы, что снижает систолическое артериальное давление (АД) в восходящем отделе аорты и повышает диастолическое АД. В результате пульсовое давление и амплитуда пульсовой волны уменьшаются. По мере старения, а также при ряде заболеваний и патологических состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, системное воспаление, жесткость сосудистой стенки повышается [2, 3]. Снижение упруго-эластических свойств аорты приводит к нарушению ее демпфирующей функции

и, как следствие, к увеличению пульсового давления и повреждающего эффекта последнего на миокард, сосуды почек и головного мозга [4].

Скорость пульсовой волны (СПВ) отражает функциональные упругие свойства и структурное единство сосудистой стенки и является «золотым стандартом» в оценке артериальной жесткости [5, 6]. Увеличение жесткости приводит к нарастанию СПВ. В связи с повышением СПВ происходит смещение отраженной волны в систолу, что приводит к приросту (аугментации) центрального систолического АД в аорте. Индекс аугментации (AIx) и давление аугментации являются характеристиками отраженной волны и определяются методом аппланационной тонометрии [3].

Доказано, что некоторые показатели жесткости аорты и магистральных артерий, прежде всего СПВ, являются высокоинформативными предикторами

сердечно-сосудистых исходов и общей смертности у пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, кардиомиопатиями [7–10].

АС — одно из самых распространенных и прогностически неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний с частотой, достигающей 3,0 % среди всех пациентов терапевтического профиля старше 50 лет и 5,5 % в возрасте старше 70 лет [11]. Поражение аортального клапана (АК), в том числе его стеноз, наиболее часто встречается среди всех приобретенных пороков сердца (в 44,3 % и 33,9 % случаев соответственно) [12]. В России в 2018 году протезирование АК при дегенеративном поражении выполнено у 4374 больных [13]. Заболевание ассоциировано с высоким риском смерти и сердечно-сосудистых событий. У больных с дегенеративным АС увеличен риск развития коронарной болезни сердца (отношение шансов (ОШ) 2,02, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,67–2,44), инсульта (ОШ 1,41, 95 % ДИ 1,16–1,71), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 2,7, 95 % ДИ 1,45–5,01) [14]. Пятилетняя выживаемость без операции при тяжелом АС составляет всего 15 % [15]. По данным крупного рандомизированного исследования, летальность в течение пяти лет после протезирования АК у пациентов высокого хирургического риска достигает 55 %, а частота больших сердечно-сосудистых и cerebro-васкулярных событий — 62 % независимо от вида вмешательства (хирургическое или транскатетерное) [16]. Высокая медико-социальная значимость заболевания диктует необходимость поиска новых биомаркеров для стратификации риска сердечно-сосудистых событий и послеоперационной летальности у пациентов с дегенеративным АС.

Патогенетическое, клиническое и прогностическое значение показателей сосудистой жесткости для прогрессирования дегенеративных изменений АК и исходов хирургического лечения порока не изучено. **Цель настоящего обзора:** представить анализ литературы о взаимосвязях дегенеративного АС с показателями жесткости аорты и их значимости в оценке прогноза течения и осложнений хирургической коррекции порока.

Жесткость аорты при дегенеративном аортальном стенозе

P. Y. Liu и соавторы (2004) изучали СПВ у пациентов с АС ($n = 30$, средний возраст $63,3 \pm 8,7$ года) по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по полу, возрасту, частоте обнаружения ишемической болезни сердца, АГ и сахарного диабета ($n = 30$). СПВ была выше у пациентов с АС ($15,5 \pm 3,8$ против $8,0 \pm 2,7$ м/с; $p = 0,001$) и прямо коррелировала со степенью кальцификации клапана ($r = 0,56$, $p = 0,03$) [17].

В исследование S. Saeed и соавторов (2020) включено 103 бессимптомных пациента в возрасте $66,6 \pm 13,2$ года (27–85 лет, 69 % мужчин) с умеренным или тяжелым АС. Среднее значение каротидно-фemorальной СПВ (кфСПВ) было выше референсных значений и составило $10,6 \pm 3,1$ м/с. Повышенную кфСПВ (≥ 10 м/с) [18] имели 44 % ($n = 45$) пациентов [19]. E. Kidher и соавторы (2014) обследовали 56 пациентов с АС и получили похожие результаты. Средняя СПВ составила $9,3 \pm 2,2$ м/с ($p < 0,001$), однако более трети пациентов (37,5 %) имели СПВ выше референсных значений для своей возрастной группы [20].

Результаты вышеприведенных работ указывают на увеличение СПВ при дегенеративном АС по сравнению с контролем или референсными значениями. Практический интерес представляет вопрос о возможности использования СПВ в качестве маркера тяжести стеноза клапана. По данным одних авторов, кфСПВ при умеренном и тяжелом АС не различалась ($10,7 \pm 3,3$ против $10,5 \pm 3,0$ м/с; $p = 0,7$) и не коррелировала с выраженностью симптомов [19]. Согласно другому исследованию, напротив, СПВ у 38 пациентов с АС прямо коррелировала со средним градиентом на АК ($r = +0,35$, $p = 0,031$) и обратно — с индексированной площадью АК ($r = -0,51$, $p = 0,001$) [5]. G. Bruschi и соавторы (2017) также установили, что среди пациентов с тяжелым АС средний и пиковый трансклапанный градиенты давления были существенно выше ($56,5$ против $45,4$ мм рт. ст. и $93,3$ против $73,3$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$) в группе с высокой СПВ (в среднем $13,4$ м/с, $n = 15$), по сравнению с группой с низкой СПВ (в среднем $8,4$ м/с, $n = 15$). Пиковый и средний градиенты давления прямо коррелировали с СПВ ($r = +0,40$, $p = 0,03$ и $r = +0,37$, $p = 0,04$ соответственно) [21]. S. Ranjan и соавторы (2020) в группе из 57 пациентов в возрасте 66 ± 8 лет с тяжелым АС выявили прямую умеренной силы корреляцию ($r = +0,27$, $p = 0,043$) между кфСПВ и средним градиентом давления на АК [22]. Аналогичные данные получены P. Y. Liu и соавторами (2004): после поправки на пол, возраст, АД и функцию левого желудочка (ЛЖ) СПВ прямо коррелировала с трансклапанным градиентом давления ($r = +0,71$, $p < 0,0001$) [17].

В работе F. Sera и соавторов (2015) были изучены взаимосвязи характеристик отраженной волны в аорте (косвенных маркеров сосудистой жесткости) и степени кальцификации АК, определяемой методом эхокардиографии, в неорганизованной когорте пожилых пациентов ($n = 867$, средний возраст 71 год). Многофакторный регрессионный анализ по-

казал, что давление аугментации (ОШ на 1 мм рт. ст. повышения 1,14, 95 % ДИ 1,02–1,27; $p = 0,02$) и AIx (ОШ на 1 % повышения 1,07, 95 % ДИ 1,01–1,13; $p = 0,02$) увеличивали риск развития тяжелой диффузной кальцификации клапана [23].

В исследовании S. H. Weisz и соавторов (2014) у 53 пациентов с умеренным или тяжелым АС (средний возраст 75 ± 10 лет, 27 мужчин) изучены взаимосвязи жесткости аорты с показателями дисфункции ЛЖ и симптомами АС. Жесткость аорты оценивали по β -индексу, рассчитанному на основе диаметра аорты по данным эхокардиографии и уровню периферического АД. Указанный параметр не зависел от степени стеноза и прямо коррелировал с давлением наполнения ЛЖ по E/e' ($r = +0,44$, $p = 0,004$) и уровнем натрийуретического пептида крови ($r = +0,54$, $p < 0,001$), а также был выше у симптомных пациентов (с функциональным классом по NYHA $\geq II$, стенокардией или синкопальными состояниями). Таким образом, жесткая аорта дополнительно увеличивает постнагрузку ЛЖ, что ускоряет развитие его диастолической дисфункции и клиники сердечной недостаточности [24].

В ряде исследований различия в показателях жесткости аорты у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой отсутствовали [25, 26]. По данным A. Singh и соавторов (2019), не было статистически значимой разницы между СПВ у пациентов со стенозом трехстворчатого АК и контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту, частоте АГ и гиперлипидемии (7,4 и 8,2 м/с соответственно, $p > 0,05$) [27]. L. Korkmaz и соавторы (2013) продемонстрировали отсутствие различий СПВ ($11,2 \pm 3,6$ против $12,0 \pm 3,2$ м/с; $p = 0,18$) и AIx ($26,0 \pm 7,6$ % против $27,0 \pm 9,8$ %; $p = 0,2$) между пациентами группы склероза АК ($n = 60$) и контроля ($n = 76$). Группа контроля была сопоставима с основной по возрасту, наличию АГ, сахарного диабета, а также статусу курения [28].

Данные о неинвазивных показателях жесткости аорты при дегенеративном поражении АК обобщены в единственном метаанализе, включавшем 13 исследований, 1086 пациентов со склеродегенеративным кальцинозом АК и 2124 пациента контрольной группы [29]. Результаты показали значительно более высокую аортальную СПВ у пациентов с поражением клапана по сравнению с контролем (средняя разница 0,96 м/с; $p = 0,027$). AIx , характеризующий свойства отраженной пульсовой волны, значимо не различался (средняя разница 0,76 %; $p = 0,4$).

Вышеописанные взаимосвязи АС и увеличенной жесткости аорты прежде всего можно объяснить лежащим в основе обоих состояний единым склеродегенеративным процессом в ткани клапанов и стенке

аорты, связанным с возрастом, системным воспалением, АГ, генетическими факторами. В створках АК наблюдаются дегенерация и фрагментация эластина, избыточное отложение коллагена и кальция. Тот же процесс ремоделирования внеклеточного матрикса происходит в медиальной оболочке стенки крупных сосудов, что является главной причиной повышения их жесткости [19, 30, 31]. Дегенеративные изменения АК нередко сочетаются с атеросклерозом аорты [32]. Тяжесть атеросклероза аорты и магистральных сосудов, в свою очередь, тесно ассоциирована с жесткостью аорты и общей сонной артерии [33].

С другой стороны, АС может усиливать процессы ремоделирования стенки аорты. При АС турбулентный поток крови через суженное аортальное отверстие устремляется в восходящую аорту с большой скоростью и повреждает эндотелий [30, 34]. Повреждение эндотелия приводит к его дисфункции, стимулирующей пролиферацию фибробластов и развитие межклеточного фиброза в стенке аорты [30].

Динамика показателей жесткости аорты при протезировании аортального клапана

Динамика жесткости аорты после хирургической коррекции порока изучалась в единичных работах на небольших группах пациентов. Результаты оказались противоречивыми. A. Nemes и соавторы (2007) исследовали индекс жесткости аорты (β) (натуральный логарифм произведения отношения систолического АД к диастолическому и отношения диаметра аорты в диастолу к разнице диаметра аорты в систолу и диастолу) у 12 пациентов, направленных на протезирование аорты и АК до операции, в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 24 месяца после операции. Результаты показали, что жесткость аорты по индексу (β) увеличивается в раннем послеоперационном периоде с последующим снижением к 6 и 24 месяцам ($p < 0,05$) [35]. E. Cantürk и соавторы (2017) оценивали изменение СПВ у 38 пациентов после протезирования АК по поводу тяжелого АС. СПВ измерялась в дооперационном периоде и через 6 месяцев после операции. Значение СПВ уменьшилось у 20 пациентов (53 %) и увеличилось у 18 пациентов, тогда как средняя СПВ статистически не изменялась после протезирования АК (исходная $9,1 \pm 1,3$ м/с против последующей $8,4 \pm 1,8$ м/с, $p = 0,3$) [5]. Аналогичные результаты были получены R. Melo и соавторами (2017). Каротидно-фemorальная СПВ и AIx после операции не изменились и составили соответственно 10,5 против 9,4 м/с ($p = 0,7$) и 33 % против 23 %, ($p = 0,12$) [36].

T. Musa и соавторы (2016) сравнили показатели жесткости аорты между группами пациентов с АС,

направленными на хирургическое протезирование ($n = 40$) и на транскатетерную имплантацию АК (transcatheter aortic valve implantation — TAVI) ($n = 32$). Через 6 месяцев исследователи отметили значительное повышение СПВ после хирургического протезирования АК ($6,4 \pm 4,5$ и $11,0 \pm 5,8$ м/с, $p = 0,001$), но не в группе TAVI ($8,7 \pm 6,8$ и $10,2 \pm 7,9$ м/с, $p = 0,3$) [37].

J. A. Goudzwaard и соавторы (2019) изучали динамику жесткости аорты на 7-е сутки после TAVI. Обнаружено снижение СПВ после TAVI у пожилых пациентов ($n = 40$) с $12,1 \pm 2,0$ до $11,6 \pm 1,6$ м/с ($p = 0,006$). Амплитуда изменений была наибольшей у пациентов с повышенной жесткостью аорты в исходном состоянии [38]. В аналогичном исследовании C. Müller и соавторы (2018) проводили контурный анализ пульсовой волны у 40 пациентов на 7-е сутки после процедуры TAVI. Показатели AIX и давления аугментации (augmentation pressure height — AGPH) соответственно уменьшились со 154,8% до 133,5% ($p < 0,001$) и с 34,1% до 25,0% ($p = 0,002$). Однако корреляции динамических изменений данных параметров с исходами вмешательства выявлено не было [39].

По данным других работ, жесткость аорты после процедуры TAVI не изменялась. Так, M. Vavuranakis и соавторы (2012) не обнаружили улучшения индекса жесткости аорты (β) и растяжимости аорты у 30 пациентов старческого возраста после TAVI [40]. В исследовании S. Katsanos и соавторов (2013) под наблюдением находилось 116 пожилых пациентов в течение двух лет после TAVI. Улучшения системного артериального комплаенса (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления) в течение 12 месяцев наблюдения не выявлено [41]. По сведениям G. Bruschi и соавторов (2017), ни хирургическая коррекция тяжелого АС, ни TAVI не сопровождалась уменьшением СПВ [21]. Операция TAVI в группе пожилых пациентов ($n = 80$, средний возраст 80,2 года) приводила к увеличению кфСПВ в среднем с 7,5 до 8,4 м/с ($p < 0,01$), однако AIX снизился с 32,2% до 27,9% ($p = 0,016$) [42]. D. R. Jones и соавторы (2021) изучили динамику показателей отраженной волны (AIX, давление аугментации, центральное давление в аорте) методом аппланационной тонометрии и ее взаимосвязи с симптомами сердечной недостаточности у пациентов с тяжелым АС через 1 и 6 месяцев после хирургической коррекции порока ($n = 23$) и TAVI ($n = 65$). Разница в исходном AIX у сопоставимых по возрасту пациентов с АС и без него отсутствовала. В то же время AIX статистически значимо снизился с 35,5% до 27,5% и 31,0% через 1 и 6 месяцев

наблюдения ($p = 0,048$) при отсутствии динамики центрального давления в аорте [43].

Таким образом, в большинстве исследований выявлено отсутствие динамики или увеличение СПВ в ранние сроки (до года) после протезирования АК независимо от типа вмешательства. В то же время показатели аппланационной тонометрии (прежде всего AIX) после процедуры TAVI снижались или имели тенденцию к снижению. Каротидно-фemorальная СПВ и AIX отражают жесткость различных отделов артериального русла. Если кфСПВ является мерой жесткости аорты, то AIX указывает на величину отраженной волны и является интегральным показателем жесткости как центральных, так и периферических артерий [3]. Отсутствие снижения СПВ после коррекции порока можно объяснить старческим возрастом большинства пациентов, когда возрастные дегенеративные изменения в стенке аорты, вызывающие повышение ее жесткости, принимают необратимый характер [20]. Более выраженный прирост жесткости аорты после хирургической коррекции порока, по сравнению с катетерной, вероятно, связан с травмированием стенки аорты во время операции, что приводит к разрушению vasa vasorum и усилению процессов ремоделирования сосудистой стенки [44]. Кроме того, резкое восстановление ударного объема ЛЖ, увеличение потока крови и повышение систолического давления в аорте после устранения стеноза могут явиться причиной парадоксального пассивного увеличения жесткости восходящего отдела аорты. Это может приводить к компенсаторной вазодилатации периферических артерий, вызывающей снижение отраженной волны и сглаживание пика центрального систолического давления в аорте, что проявляется падением AIX [42, 45].

Показатели жесткости аорты в оценке прогноза пациентов с дегенеративным аортальным стенозом

Перспективы определения показателей жесткости аорты (или ее периоперационной динамики) для прогнозирования течения заболевания, осложнений и летальности после хирургической или эндоваскулярной коррекции порока вызывают наибольший практический интерес.

Влияние повышенной жесткости аорты на прогноз пациентов с АС изучалось в единичных работах. В проспективное исследование S. Saeed и соавторов (2020) вошли 103 пациента с умеренным или тяжелым АС, которым при включении в исследование определялась кфСПВ методом аппланационной тонометрии. Медиана наблюдения составила 4,8 года. 83 пациентам проведено протезирование

клапана, 13 человек умерли. По результатам однофакторной регрессии Кокса увеличение кфСПВ на каждые 3,4 м/с было ассоциировано с повышением относительного риска смертности от всех причин в 1,8 раза (95 % ДИ 1,14–2,83; $p = 0,012$). После поправки на возраст взаимосвязь кфСПВ и смертности утратила статистическую значимость. Анализ выживаемости путем построения кривых Каплана–Мейера показал, что кфСПВ ≥ 10 м/с ассоциирована с меньшей выживаемостью пациентов [19]. Выявленную взаимосвязь можно объяснить тем, что, во-первых, высокая СПВ ассоциирована с традиционными факторами риска: старшим возрастом, кардиоваскулярными заболеваниями, АГ и тяжелым поражением органов-мишеней. Во-вторых, при снижении эластичности аорты еще более нарастает повышенная из-за стеноза постнагрузка ЛЖ, ускоряются ремоделирование миокарда и развитие сердечной недостаточности [24]. Все это может ухудшить прогноз пациентов с АС.

Несмотря на противоречивые данные о динамике показателей жесткости аорты в послеоперационном периоде, большинство исследователей указывают на прогностическую значимость СПВ у пациентов, подвергнутых оперативному лечению АС. С. Broyd и соавторы (2019) измеряли СПВ инвазивным методом непосредственно во время проведения TAVI. Медиана СПВ составила 9,9 (95 % ДИ 9,6–10,2) м/с, что не превышает нормы. При этом СПВ $> 11,0$ м/с явилась сильным предиктором одногодичной летальности после процедуры TAVI (ОШ 3,57, 95 % ДИ 1,36–9,42; $p = 0,01$) [46]. Имеются данные о том, что высокая кфСПВ является маркером тяжести сердечной недостаточности у пациентов, подвергшихся процедуре TAVI [47]. В одной из работ изучалась динамика трансклапанного градиента давления у 30 пациентов после протезирования АК в зависимости от величины СПВ. Оказалось, что большее падение градиента давления после вмешательства наблюдалось в группе с более высокой СПВ по сравнению с низкой (снижение среднего градиента на 42,9 и 27,9 мм рт. ст., пикового градиента на 68,7 и 42,8 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,02$). Авторы предположили, что аортальная СПВ, измеренная перед операцией, может явиться предиктором гемодинамического ответа на процедуру TAVI, а значит, ее эффективности [21]. По данным I. H. Kurt и соавторов (2020), высокая кфСПВ у 26 пациентов с минимальной паравальвулярной регургитацией после процедуры TAVI была ассоциирована с ухудшением функционального статуса по NYHA в течение 30 дней после вмешательства (ОШ 1,63; 95 % ДИ 1,22–1,84; $p = 0,011$) [47].

По результатам исследования D. R. Jones и соавторов (2021), исходный A1x у 88 пациентов с тяжелым АС (медиана возраста 84 года, 62 % мужчин) коррелировал с тяжестью симптомов сердечной недостаточности по KCCQ (Канзасский опросник для больных кардиомиопатией) ($r = -0,38$, $p = 0,02$) через 6 месяцев после протезирования АК [43]. В ретроспективном исследовании, включившем 161 пациента с АС, оценивалось влияние исходной плече-лодыжечной СПВ на одногодичную летальность и частоту повторных госпитализаций после TAVI. Зарегистрирован 31 случай конечной точки. У пациентов с высокой плече-лодыжечной СПВ ($> 16,39$ м/с) суммарная частота событий составила 31 % и существенно превышала таковую при меньшей СПВ (10 %, $p < 0,001$). Скорректированный шанс развития конечной точки составил 3,42 при 95 % ДИ 1,62–7,85 ($p = 0,002$). Важно отметить, что у пациентов с высокой СПВ отмечено замедление снижения массы ЛЖ и восстановления его диастолической функции после вмешательства [48].

Как объяснить взаимосвязь повышенной жесткости аорты и исходов TAVI? Вероятно, вследствие снижения эластичности стенок аортальной камеры постнагрузка ЛЖ остается высокой даже после устранения обструкции. Замедляются обратное ремоделирование миокарда и восстановление диастолической функции ЛЖ, что может повлиять на функциональный статус и выживаемость больных после вмешательства [19].

Перспективы дальнейших исследований по проблеме жесткости аорты при дегенеративном аортальном стенозе

Возможным ограничением вышеописанных исследований является несколько факторов: немногочисленность выборок, короткий (не более года) период наблюдения, отсутствие в ряде работ поправок на возраст, сердечно-сосудистые заболевания, АГ, метаболические расстройства, ассоциированные как с АС, так и с повышением сосудистой жесткости. Это не позволяет сделать однозначный вывод о независимом клиническом и прогностическом значении повышенной жесткости при АС. Требуются специально спланированные длительные проспективные наблюдения, направленные на решение следующих вопросов. Во-первых, является ли высокая жесткость аорты предиктором развития АС? Во-вторых, влияет ли высокая жесткость аорты на исходы пациентов с АС, в том числе после протезирования АК? В-третьих, может ли жесткость аорты явиться одним из критериев выбора метода лечения — хирургического или TAVI? Все это позволит оценить целесообразность внедрения в широкую клиниче-

скую практику биомаркеров жесткости аорты для стратификации риска при дегенеративном АС.

В настоящее время активно разрабатываются терапевтические подходы к снижению жесткости крупных сосудов под влиянием антигипертензивных, противовоспалительных, антифибротических средств, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторов эндогенной кальцификации сосудов, доноров NO [33]. Восстановление эластических свойств артериальной стенки может вызывать обратное ремоделирование органов-мишеней. Так, степень уменьшения СПВ, вызванного лечением АГ, прямо ($r = +0,61$, $p = 0,003$) и независимо от АД коррелировала со снижением массы миокарда ЛЖ [49]. Вопрос о влиянии медикаментозной коррекции сосудистой жесткости на тяжесть и прогноз дегенеративного АС остается открытым, что указывает на необходимость проведения клинических рандомизированных исследований по данной теме.

Заключение

В ряде клинических исследований зарегистрировано повышение СПВ у пациентов с дегенеративными изменениями АК, что подтверждается результатами метаанализа. В других работах отсутствовали различия параметров сосудистой жесткости в группах пациентов с АС и без него, сопоставимых по возрасту и сердечно-сосудистым факторам риска. Показатели жесткости аорты прямо коррелируют с тяжестью АС (по трансклапанному градиенту давления), степенью кальцификации клапана и выраженностью дисфункции ЛЖ. После протезирования АК выявлена разнонаправленная динамика показателей жесткости аорты. СПВ в ранние сроки после операции не изменялась или увеличивалась независимо от типа вмешательства, в то время как АІх после процедуры TAVI снижался. Определение динамики АІх после TAVI может использоваться для оценки компенсаторной реакции сосудистой системы на восстановление ударного объема ЛЖ. Установлено, что СПВ ассоциирована с летальностью, функциональным статусом и повторными госпитализациями после процедуры TAVI. Можно предположить, что наибольшее практическое значение будет иметь определение динамики СПВ и АІх с целью прогнозирования исходов TAVI. Для проверки данной гипотезы, а также для оценки влияния лекарственной терапии по снижению сосудистой жесткости на течение дегенеративного АС, необходимо проведение специально спланированных проспективных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. В кн.: Физиология человека. Под ред. Р. Шмидт, Г. Тевс. М.: Мир, 2005. С. 498–566. [Vicleb Je. Functions of vascular system. In the book: Schmidt R, Tevs G, editors. Human physiology. M.: Mir, 2005. P. 498–566. In Russian].
2. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллевалде С. В., Соловьева А. Е., Амирбегишвили И. М. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(1):83–91. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV, Solovieva AE, Amirbegishvili IM. Arterial stiffness and chronic kidney disease: causes and consequences. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10(1):83–91. In Russian].
3. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkol'nik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Olejnikov VE et al. Consensus of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(2):4–19. In Russian].
4. Милягин В. А., Комиссаров В. Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):134–143. [Milyagin VA, Komissarov VB. Modern methods for determining vascular stiffness. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2010;16(2):134–143. In Russian].
5. Cantürk E, Çakal B, Karaca O, Omaygenç O, Salihi S, Özyüksel A et al. Changes in aortic pulse wave velocity and the predictors of improvement in arterial stiffness following aortic valve replacement. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2017;23(5):248–55. doi:10.5761/atcs.0a.17-00062
6. Милягина И. В., Милягин В. А., Шпынева З. М., Шпынев К. В., Лексина Ю. В., Пурыгина М. А. и др. Клиническое значение новых показателей жесткости сосудов. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2010;1:34–41. [Milyagina IV, Milyagin VA, Shpy'neva ZM, Shpy'nev KV, Leksina YuV, Pury'gina MA et al. Clinical significance of new indicators of vascular stiffness. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Meditsinskoj Akademii = Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2010;1:34–41. In Russian].
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236–1241. doi:10.1161/01.hyp.37.5.1236
8. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006;113(5):657–663. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
9. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B. Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy — implications for risk stratification. J Cardiac Fail. 2007;13(5):353–9. doi:10.1016/j.cardfail.2007.02.008
10. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse

cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980–985. doi:10.1161/01.HYP.0000165025.16381.44

11. Хубулава Г. Г., Гуляев Н. И., Кравчук В. Н., Любимов А. И., Волков А. М., Сизенко В. В. и др. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;60(1):28–35. [Khbulava GG, Gulyaev NI, Kravchuk VN, Lyubimov AI, Volkov AM, Sizenko VV et al. Incidence of degenerative aortic stenosis in the patterns of valvular heart disease. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya = Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;60(1):28–35. In Russian].

12. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231–1243. doi:10.1016/s0195-668x(03)00201-x

13. Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Кудзоева З. Ф., Гудкова Р. Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Сердечно-сосудистая хирургия, 2018. Под ред. Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. М.: Издательство НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2019. 270 с. [Bokeriya LA, Milievskaya EB, Kudzoeva ZF, Gudkova RG. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. *Cardiovascular surgery*, 2018. Edited by LA Bokeriya, RG Gudkova. M.: Publishing house of NMICVS named after AN Bakulev, 2019. 270 p. In Russian].

14. Di Minno MND, Di Minno A, Ambrosino P, Songia P, Pepi M, Tremoli E et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;260:138–144. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.054

15. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151–156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170

16. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS et al. 5-year outcomes of self-expanding transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2687–2696. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2146

17. Liu PY, Tsai WC, Lin CC, Hsu CH, Haung YY, Chen JH. Invasive measurements of pulse wave velocity correlate with the degree of aortic valve calcification and severity associated with matrix metalloproteinases in elderly patients with aortic valve stenosis. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(4):415–422. doi:10.1042/CS20040098

18. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

19. Saeed S, Saeed N, Grigoryan K, Chowienczyk P, Chambers JB, Rajani R. Determinants and clinical significance of aortic stiffness in patients with moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2020;315:99–104. doi:10.1016/j.cho.2013.12.014

20. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H. Aortic stiffness as a marker of cardiac function and myocardial strain in patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9(1):102. doi:10.1186/1749-8090-9-102

21. Bruschi G, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Nava S, Vallerio P et al. Arterial stiffness in aortic stenosis: relationship with severity and echocardiographic procedures response. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(1):19–27. doi:10.1007/s40292-016-0176-x

22. Ranjan S, Grewal HK, Kasliwal RR, Trehan N, Bansal M. Aortic pulse wave velocity and its relationship with transaortic flow

and gradients in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Indian Heart J*. 2020;72(5):421–26. doi:10.1016/j.ihj.2020.06.010

23. Sera F, Russo C, Iwata S, Jin Z, Rundek T, Elkind MS et al. Arterial wave reflection and aortic valve calcification in an elderly community-based cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(4):430–436. doi:10.1016/j.echo.2014.12.011

24. Weisz SH, Magne J, Dulgheru R, Caso P, Piérard LA, Lancellotti P. Carotid artery and aortic stiffness evaluation in aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(4):385–392. doi:10.1016/j.echo.2013.12.014

25. El-Chilali K, Farouk H, Abdelhafez M, Neumann T, Alotaibi S, Wendt D et al. Predictors of aortic pulse wave velocity in the elderly with severe aortic stenosis. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(3):519–525. doi:10.1007/s40520-015-0443-z

26. Kidher E, Harling L, Nihoyannopoulos P, Shenker N, Ashrafian H, Francis DP et al. High aortic pulse wave velocity is associated with poor quality of life in surgical aortic valve stenosis patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(2):189–197. doi:10.1093/icvts/ivu156

27. Singh A, Horsfield MA, Bekele S, Greenwood JP, Dawson DK, Berry C et al. Aortic stiffness in aortic stenosis assessed by cardiovascular MRI: a comparison between bicuspid and tricuspid valves. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2340–2349. doi:10.1007/s00330-018-5775-6

28. Korkmaz L, Ağaç MT, Ata Korkmaz A, Erkan H, Acar Z, Çelik Ş. Relationship between aortic valve sclerosis and different vascular damage markers: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(5):452–456. doi:10.5152/akd.2013.143

29. Di Minno MND, Di Minno A, Songia P, Ambrosino P, Gripari P, Ravani A et al. Markers of subclinical atherosclerosis in patients with aortic valve sclerosis: a meta-analysis of literature studies. *Int J Cardiol*. 2016;223:364–370. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.122

30. Lee YS, Chou YY. Pathogenetic mechanism of senile calcific aortic stenosis: the role of apoptosis. *Chin Med*. 1998;111(10):934–939.

31. Mohler ER. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification? *Lancet*. 2000;356(9229):524–525. doi:10.1016/S0140-6736(00)02572-1

32. Boudoulas KD, Wolfe B, Ravi Y, Lilly S, Nagaraja HN, Sai-Sudhakar CB. The aortic stenosis complex: aortic valve, atherosclerosis, aortopathy. *J Cardiol*. 2015;65(5):377–382. doi:10.1016/j.jcc.2014.12.021

33. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–1263. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012

34. Garcia J, Barker AJ, Markl M. The role of imaging of flow patterns by 4D flow MRI in aortic stenosis. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2019;12(2):252–266. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.034

35. Nemes A, Galema TW, Geleijnse ML, Soliman OI, Yap SC, Anwar AM et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis is associated with improved aortic distensibility at long-term follow-up. *Am Heart J*. 2007;153(1):147–151. doi:10.1016/j.ahj.2006.08.025

36. Melo R, Saraiva FA, Ferreira AF, Moreira S, Moreira R, J Cerqueira R et al. Endothelial function and vascular properties in severe aortic stenosis before and after aortic valve replacement surgery. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2017;24(3–4):153.

37. Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Dobson LE, Sourbron SP, Steadman CD et al. Assessment of aortic stiffness by cardiovascular magnetic resonance following the treatment of severe aortic stenosis by TAVI and surgical AVR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):37. doi:10.1186/s12968-016-0256-z

38. Goudzwaard JA, Disegna E, de Ronde-Tillmans MJ, Lenzen MJ, de Jaegere PP, Mattace-Raso FU. Short-term changes of blood pressure and aortic stiffness in older patients after transcatheter

aortic valve implantation. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1379–1386. doi:10.2147/CIA.S211328

39. Müller C, Goliasch G, Schachinger S, Kastl S, Neunteufl T, Delle-Karth G et al. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) leads to an increase in the subendocardial viability ratio assessed by pulse wave analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0207537

40. Vavuranakis M, Vrachatis DA, Boudoulas H, Papaioannou TG, Moldovan C, Kariori MG et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation on the ascending aorta's elasticity. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(11):895–899. doi:10.1007/s00392-012-0473-x

41. Katsanos S, Yiu KH, Clavel MA, Rodés-Cabau J, Leong D, van der Kley F et al. Impact of valvuloarterial impedance on 2-year outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(7):691–698. doi:10.1016/j.echo.2013.04.003

42. Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Aznaouridis K, Latsios G, Drakopoulou M, Siasos G et al. The impact of transcatheter aortic valve implantation on arterial stiffness and wave reflections. *Int J Cardiol*. 2021;323:213–219. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.040

43. Jones DR, Chew DP, Horsfall MJ, Sinhal AR, Joseph MX, Baker RA et al. Impact of increased augmentation index and valvuloarterial impedance on symptom recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100705. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100705

44. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T et al. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation*. 1995;91(10):2669–2678. doi:10.1161/01.cir.91.10.2669

45. Pagoulitou S, Stergiopulos N, Bikia V, Rovas G, Licker MJ, Müller H et al. Acute effects of transcatheter aortic valve replacement on the ventricular-aortic interaction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(6): H1451–H1458. doi:10.1152/ajpheart.00451.2020

46. Broyd CJ, Patel K, Pugliese F, Chehab O, Mathur A, Baumbach A et al. Pulse wave velocity can be accurately measured during transcatheter aortic valve implantation and used for post-procedure risk stratification. *J Hypertens*. 2019;37(9):1845–1852. doi:10.1097/HJH.0000000000002141

47. Kurt IH, Şen Ö, Kuçukosmanoğlu M, Salkın FÖ, Urgun ÖD, Şahin Ş et al. The influence of aortic pulse wave velocity on short-term functional capacity in patients with mild paravalvular regurgitation following transcatheter aortic valve implantation. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(4):504–511. doi:10.21470/1678-9741-2019-0454

48. Tanaka T, Asami M, Yahagi K, Ninomiya K, Okuno T, Horiuchi Y et al. Prognostic impact of arterial stiffness following transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiol*. 2021:S0914–5087(21)00020–4. doi:10.1016/j.jjcc.2021.01.007

49. van der Waaij KM, Heusinkveld MHG, Delhaas T, Kroon AA, Reesink KD. Do treatment-induced changes in arterial stiffness affect left ventricular structure? A meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37(2):253–263. doi:10.1097/HJH.0000000000001918

Информация об авторах

Протасов Константин Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: protassov_k@rambler.ru;

Макарова Александра Сергеевна — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 1 ГБУЗ «Иркутская областная орден «Знак Почета» кли-

ническая больница», ORCID: 0000–0002–0486–9657, e-mail: MakarovaAlexandraS@yandex.ru;

Батёха Вячеслав Игоревич — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 ГБУЗ «Иркутская областная орден «Знак Почета» клиническая больница», ORCID: 0000–0002–5333–0850, e-mail: bateha_vi@mail.ru;

Желтовский Юрий Всеволодович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии Иркутской ГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 ГБУЗ «Иркутская областная орден «Знак Почета» клиническая больница», ORCID: 0000–0002–3269–0195, e-mail: jeltovff@mail.ru.

Author information

Konstantin V. Protasov, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Director for Research, Head, Cardiology and Functional Diagnostics Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, ORCID: 0000–0002–6516–3180, e-mail: protassov_k@rambler.ru;

Alexandra S. Makarova, MD, Postgraduate Student, Cardiology and Functional Diagnostics Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Cardiologist of Cardiosurgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000–0002–0486–9657, e-mail: MakarovaAlexandraS@yandex.ru;

Vyacheslav I. Batekha, MD, Cardiovascular Surgeon, Cardiosurgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000–0002–5333–0850, e-mail: bateha_vi@mail.ru;

Yuri V. Zheltovskiy, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Cardiovascular Surgery and Clinical Angiology Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Head, Cardiosurgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, ORCID: 0000–0002–3269–0195, e-mail: jeltovff@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:615.3

Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии

**О. Б. Кузьмин, Л. Н. Ландарь, С. В. Сердюк,
В. В. Белянин, Л. М. Тулина**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВО Оренбургский
ГМУ Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
20.01.21 и принята к печати 21.02.21.*

Резюме

Повышение эффективности лекарственной терапии и снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ) остается нерешенной проблемой кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReHOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, бисопролола и доксазозина в улучшении контроля артериального давления (АД) в этой популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств не обеспечивает достижения целевого уровня АД у значительной части таких пациентов. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных поиску новых подходов к повышению эффективности медикаментозной терапии больных с резистентной АГ с использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторов аминоксидазы А головного мозга и новых антагонистов рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы аминоксидазы А головного мозга, антагонисты рецепторов эндотелина

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В., Белянин В. В., Тулина Л. М. Резистентная артериальная гипертензия: поиск новых подходов к антигипертензивной медикаментозной терапии. Артериальная гипертензия. 2021;27(3): 309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-309-317

Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy

O. B. Kuzmin, L. N. Landar, S. V. Serdyuk,
V. V. Belyanin, L. M. Tulina
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg,
460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 January 2021;
accepted 21 February 2021.

Abstract

Improving the effectiveness of drug therapy and reducing the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes in patients with resistant hypertension (HTN) remains an unsolved problem of cardiology. The results of the PATHWAY-2, PATHWAY-3 and ReHOT studies have shown the clinical efficacy of spironolactone, amiloride and, to a lesser extent, the antiadrenergic drugs clonidine, bisoprolol and doxazosin in improving blood pressure (BP) control in this patient population. However, the inclusion of spironolactone and other known drugs in antihypertensive therapy does not ensure the achievement of target BP level in a significant proportion of these patients. The review presents the results of clinical studies of new approaches aimed at increasing the effectiveness of drug therapy in resistant HTN including sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, brain aminopeptidase A inhibitors, and new antagonists of endothelin receptors.

Key words: resistant hypertension, type 2 sodium glucose cotransporter inhibitors, brain aminopeptidase A inhibitors, endothelin receptor antagonists

For citation: Kuzmin OB, Landar LN, Serdyuk SV, Belyanin VV, Tulina LM. Resistant arterial hypertension: the search of new approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):309–317. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-309-317

Введение

Адекватный контроль артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ) существенно снижает риск мозгового инсульта, ускоренного прогрессирования коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ними инвалидности и повышенной смертности [1, 2]. Однако части пациентов с АГ, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию и высокую приверженность к лечению, не удается достигнуть постоянного контроля АД. Отсутствие длительного контроля АД у таких больных имеет неблагоприятные клинические последствия и ассоциировано с существенным ухудшением прогноза в связи с резким ускорением повреждения сердечно-сосудистой системы и нару-

шения функции почек. Значительную часть таких пациентов составляют лица с неконтролируемой резистентной АГ, у которых АД сохраняется выше целевых значений, несмотря на длительный прием 3 антигипертензивных препаратов различного механизма действия, включая диуретик, в максимальных или максимально переносимых дозах [3].

Существенное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у лиц с резистентной АГ остается одной из нерешенных проблем кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReHOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, бисопролола и доксазозина в улучшении контроля АД в этой

популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств не обеспечивает достижение целевого уровня АД у значительной части таких пациентов [4–6].

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных поиску новых подходов к улучшению медикаментозной терапии резистентной АГ с использованием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторов аминопептидазы А (АПА) головного мозга и новых антагонистов рецепторов эндотелина.

Особенности антигипертензивной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Клинические исследования показывают, что у большинства больных резистентной АГ развивается солечувствительная АГ, которая протекает на фоне повышенного потребления соли и сниженной активности ренина в плазме крови [7, 8]. При этом фенотипе АГ, в отличие от ее солерезистентной формы, характеризующейся избыточной активностью ренин-ангиотензиновой системы, в механизме повышения АД участвует стимуляция реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, которая сопровождается задержкой жидкости в организме и развитием объем-зависимой АГ [7–9]. Основную роль в этом функциональном почечном сдвиге играет увеличение активности Na^+/Cl^- -котранспортера клеток дистальных канальцев и особенно — эпителиальных Na^+ -каналов (ENaC) клеток кортикальных собирательных трубок, чувствительных к минерал-кортикоидному (МК) гормону альдостерону [10–12].

Сейчас установлено, что нейрогормональный статус пациентов с резистентной АГ отличается не только сниженной активностью ренина, но и значительно повышенным содержанием в крови альдостерона, которому сопутствует существенный прирост отношения альдостерон/ренин плазмы, характерный для пациентов с объем-зависимой солечувствительной АГ. Одновременно у таких лиц отмечается значительное увеличение концентрации в крови метанефрина и норметанефрина, неактивных метаболитов адреналина и норадреналина, и другие признаки гиперактивности симпатической нервной системы [8, 13, 14]. Сдвиг нейрогормонального баланса у больных с резистентной АГ в сторону повышенной активности альдостерона и симпатического отдела вегетативной нервной системы имеет неблагоприятные последствия, которые проявляются не только в ускорении прогрессирования повреждения сердечно-сосудистой системы и почек, но и в сохранении повышенной реабсорбции натрия в дис-

тальных почечных канальцах, которая препятствует дальнейшему снижению АД. Ключевую роль в этом патологическом механизме играют МК рецепторы и ENaC клеток кортикальных собирательных трубок, активность которых контролируется альдостероном [7, 15, 16], и, по-видимому, β -адренорецепторы, которые опосредуют стимулирующее действие катехоламинов на зависимый от Na^+/Cl^- -котранспортера транспорт натрия в клетках дистального сегмента нефрона [17, 18].

Результаты исследования PATHWAY-2 показали, что антагонист МК-рецепторов спиронолактон по своей антигипертензивной активности примерно в 2 раза превосходит β_1 -блокатор бисопролол или α_1 -блокатор доксазозин и может рассматриваться как оптимальный 4-й препарат для лечения больных резистентной АГ. Однако его способность контролировать АД в этой популяции пациентов оказалась достаточно ограниченной, так как вероятность достижения целевого домашнего систолического АД < 135 мм рт. ст. в группе спиронолактона в конце наблюдения составила 58%, а при назначении антиадренергических препаратов периферического действия не превышала 11% [4]. Данные о недостаточной клинической эффективности спиронолактона у лиц резистентной АГ получены и в исследовании ReNOT, посвященном сравнительной оценке этого препарата с клонидином (клофелином), антигипертензивный эффект которого обусловлен стимуляцией α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов тормозных симпатических структур центральной нервной системы. В результате установлено, что оба лекарственных препарата примерно одинаково снижают офисное АД, в то время как спиронолактон превосходит клонидин по способности снижать систолическое/диастолическое 24-часовое амбулаторное АД. При этом целевой уровень офисного АД $< 140/90$ мм рт. ст. к концу наблюдения был достигнут у 20,5% больных в группе спиронолактона и 20,8% у лиц, получавших клонидин. Аналогичные показатели для целевого 24-часового амбулаторного АД $< 130/80$ мм рт. ст. составили соответственно 44,0% и 46,2% [6].

Эти данные свидетельствуют о том, что включение спиронолактона в антигипертензивную терапию в качестве 4-го препарата не обеспечивает контроль АД у значительной части больных резистентной АГ. Более широкому применению этого лекарственного препарата и других антагонистов МК рецепторов в этой популяции пациентов препятствует также высокий риск ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии у лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м² и содержанием калия в крови

> 4,5 ммоль/л. В связи с этим ведется поиск новых лекарственных средств, которые могли бы самостоятельно или при добавлении к спиронолактону улучшать контроль АД у пациентов с резистентной АГ, включая больных с 3б и более тяжелыми стадиями ХБП. Прежде всего, это касается ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), ингибиторов центральной АПА и новых препаратов из группы антагонистов рецепторов эндотелина.

Новые подходы к медикаментозной терапии пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Наиболее перспективными для улучшения контроля АД у лиц с резистентной АГ являются новые препараты, механизм антигипертензивного действия которых отличается не только от ингибиторов РАС, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, но и антагонистов МК рецепторов, угнетающих транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона [19].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Ингибиторы SGLT2, обладающие умеренным антигипергликемическим действием, используются как препараты 2-й линии для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью и/или ХБП [20]. Канаглифлозин, эмпаглифлозин и другие препараты этого класса тормозят активность белка-переносчика SGLT2 в клетках проксимальных канальцев почек и увеличивают выделение с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается повышением диуреза, антигипергликемическим эффектом и снижением АД [21, 22].

По данным метаанализа результатов 27 исследований ($n = 12960$), включение в лекарственную терапию больных СД 2-го типа дапаглифлозина, эмпаглифлозина или канаглифлозина вызывает антигипертензивную реакцию, которой спустя 4–12 недель наблюдения сопутствует снижение офисного систолического/диастолического АД в среднем на 4,0/1,6 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем [23]. Похожие данные получены и при метаанализе результатов 6 исследований, посвященных оценке влияния этих препаратов на динамику 24-часового амбулаторного систолического/диастолического АД у пациентов с СД 2-го типа ($n = 2098$), среди которых 43 % имели исходное систолическое АД выше 140 мм рт. ст. Снижение величины этого показателя к концу 6–12 недель наблюдения составило в среднем 3,76/1,83 мм рт. ст. [24].

Препараты этого ряда эффективно снижают АД у гипертензивных больных СД 2-го типа с нарушенной функцией почек. Об этом свидетельствует оценка клинической эффективности эмпаглифлозина в группе из 2286 таких пациентов, из которых были выделены подгруппы со средним уровнем СКФ 76,2 ($n = 518$), 46,8 ($n = 234$) и 24,0 мл/мин/1,73 м² ($n = 49$), соответствующим С2, С3 и С4 стадиям ХБП. Ингибитор SGLT2 назначался в дозе 25 мг/сут в течение 24 недель в дополнение к лекарственной терапии, включавшей ингибиторы РАС, диуретики и другие антигипертензивные средства. В итоге установлено, что к концу наблюдения уровень снижения 24-часового амбулаторного систолического АД в подгруппах эмпаглифлозина существенно выше по сравнению с плацебо и составляет у лиц с С2, С3 и С4 стадиями диабетической нефропатии соответственно –4,0, –5,5 и –6,6 мм рт. ст. [25].

Антигипертензивный эффект ингибиторов SGLT2 в значительной мере связан с диуретической реакцией, возникающей в ответ на увеличение потери глюкозы с мочой и избирательное угнетение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек, что существенно отличает их от тиазидных, петлевых диуретиков и антагонистов МК рецепторов, ингибирующих транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона [26].

При длительном назначении больным СД 2-го типа канаглифлозина в дозе 300 мг/сут наблюдается первоначальный прирост диуреза примерно на 300 мл/сут, который остается повышенным в течение первой недели и затем постепенно возвращается к исходному уровню к концу 12 недель наблюдения. Аналогичным образом изменяется и объем плазмы крови, который под влиянием канаглифлозина снижается к концу первой недели (–5,4 % против +4,3 % в группе плацебо, $p = 0,02$), а затем практически полностью восстанавливается до исходных значений [27]. По данным, полученным при анализе взаимосвязи диуретической реакции, возникающей у пациентов с СД 2-го типа при назначении ингибиторов SGLT2, и динамики антигипертензивного эффекта, первоначальное снижение АД в ближайшие 2 недели является следствием осмотического диуреза, а длительный антигипертензивный эффект спустя 6 месяцев определяется избыточной потерей натрия с мочой. Снижение систолического АД умеренно коррелирует с величиной натрийуреза ($R = -0,60$, $p = 0,014$), что подтверждает участие угнетения SGLT2 в механизме антигипертензивного действия этих лекарственных препаратов [28]. Несмотря на относительно слабый прирост натрийуреза, ингибиторы SGLT2 потенцируют диуретическое и натрийуретическое действие петлевых диуретиков

у здоровых лиц [29], пациентов с ХБП недиабетического происхождения [30] и снижают частоту их применения у больных СД 2-го типа с сердечной недостаточностью [31].

Ингибиторы SGLT2 эффективно подавляют также избыточную активность симпатических нервов, иннервирующих сердечно-сосудистую систему и почки, характерную для большинства гипертензивных больных СД 2-го типа [32–34]. Механизм формирования этого эффекта не совсем ясен, хотя не исключено, что он может быть отчасти связан со снижением экспрессии мРНК и снижением активности SGLT2 в нейронах узлового ганглия и некоторых структурах гипоталамуса [35].

Первоначальные данные, полученные при ретроспективной оценке результатов лечения эмпаглифлозином 1579 больных СД 2-го типа с резистентной АГ, выделенных из выборки исследования EMPA-REG OUTCOME, включавшей 7020 участников, оказались весьма обнадеживающими. Включение этого препарата в дозе 10–25 мг/сут в антигипертензивную терапию вызывает у таких пациентов спустя 12 недель наблюдения клинически значимое по сравнению с группой плацебо ($n = 516$) снижение исходного офисного систолического АД. Средняя разница в величине этого показателя между группами эмпаглифлозина и плацебо составила к этому времени $-4,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Одновременно в группе эмпаглифлозина выявлено значительно большее количество лиц (38%), достигших целевого уровня систолического АД $< 130/80$ мм рт. ст., чем в группе плацебо (26%). Показано также, что эмпаглифлозин при длительном применении (медиана 3,1 года) не только способствует достижению целевого АД, но и существенно снижает у таких пациентов риск общей (отношение рисков (ОР) 0,75; доверительный интервал (ДИ): 0,53–1,06), сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,60; ДИ: 0,40–0,89) и прогрессирования диабетической нефропатии (ОР 0,64; ДИ: 0,51–0,82) [36]. В связи с этим имеются основания рассматривать эмпаглифлозин и другие препараты этого ряда как лекарственные средства, которые могут достаточно эффективно улучшать контроль АД, прогноз жизни и некоторые клинические исходы у значительной части больных СД 2-го типа с резистентной АГ.

Ингибиторы аминопептидазы А головного мозга

Ингибиторы АПА головного мозга разрабатываются в течение последнего 10-летия как новый класс антигипертензивных лекарственных средств для медикаментозной терапии неконтролируемой и резистентной АГ.

АПА является ключевым ферментом, который осуществляет превращение ангиотензина (Анг II

в активный метаболит Анг III в системной и тканевых РАС, включая РАС головного мозга. Анг III является одним из основных эффекторных пептидов РАС, который обладает высокой биологической активностью, обусловленной специфической чувствительностью к нему AT_3 - и, в меньшей степени, AT_1 - и AT_2 -рецепторов клеток-мишеней различных органов и тканей. В головном мозге этот пептид участвует в поддержании активности нейронов рострального вентролатерального ядра бульбарного вазомоторного центра и некоторых других симпатических структур, контролирующих системное АД [37, 38]. Усилиями группы французских исследователей разработан пероральный непептидный ингибитор АПА фирибастат (RB 150), представляющий собой пролекарство, которое легко проникает через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где метаболизируется до двух активных метаболитов, специфически ингибирующих мозговую АПА. Доклинические исследования подтвердили, что фирибастат, подавляющий гиперактивность РАС головного мозга и связанных с ней симпатических структур, обладает высокой антигипертензивной активностью и эффективно снижает АД у животных с моделями эссенциальной и солечувствительной АГ [39, 40].

В исследовании NEW-HOPE закончена II фаза клинических испытаний фирибастата, посвященная оценке его клинической эффективности и безопасности применения у больных с неконтролируемой АГ. В него были включены 256 гипертензивных пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших ранее обычную антигипертензивную терапию. Больным назначали препарат в дозе 500 мг/сут в течение первых 2 недель, затем при сохранении офисного АД $> 140/90$ мм рт. ст. дозу увеличивали до 1000 мг/сут. При сохранении АД $\geq 160/110$ мм рт. ст. спустя 1 месяц лечения добавляли гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. К концу наблюдения, продолжавшегося 8 недель, было выявлено снижение офисного систолического и диастолического АД на 9,5 и 4,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). При этом 85% испытуемых получали только фирибастат, а остальные — его комбинацию с гидрохлортиазидом. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли (4%) и кожные реакции (3%). Ангioneвротических отеков или нарушения содержания калия, натрия и креатинина в крови не выявлено [41].

В настоящее время в исследовании FRESH проводится III фаза клинических испытаний фирибастата, в которой изучается клиническая эффективность и безопасность применения этого препарата в дозе 1000 мг/сут у 502 больных резистентной АГ. Длительность наблюдения составляет 12 недель.

Первичная конечная точка включает офисное систолическое АД, основные вторичные конечные точки — офисное диастолическое АД и 24-часовое амбулаторное систолическое/диастолическое АД [42]. Полученные результаты позволят оценить перспективы использования ингибитора АПА головного мозга фибрибастата в качестве нового лекарственного препарата для повышения эффективности антигипертензивной терапии пациентов с резистентной АГ.

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелиновая система включает три основных эффекторных пептида эндотелиального происхождения, которые взаимодействуют со специфическими ET_A - и ET_B -рецепторами клеток-мишеней, ассоциированными с двумя подтипами G-белков. В обычных условиях эндотелин-1, присутствующий в сердечно-сосудистой системе в небольших количествах, поддерживает активность более чувствительных к нему ET_B -рецепторов сосудов, которые опосредуют его сосудорасширяющее действие и участвуют в поддержании гемодинамического режима в организме. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, когда его уровень в крови значительно возрастает, эндотелин-1 активирует преимущественно ET_A -рецепторы эндотелия и гладкомышечных клеток артерий, некоторых структур сердца и почек, которые прямо вовлекаются в патогенез легочной и системной АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и ХБП, включая диабетическую нефропатию [43, 44].

Клинические испытания селективных антагонистов ET_A -рецепторов и двойных антагонистов ET_A/ET_B -рецепторов у пациентов с АГ различного происхождения выявили высокую антигипертензивную активность этих препаратов. Согласно данным, полученным в метаанализе результатов клинических исследований эффективности и безопасности применения двойного антагониста ET_A/ET_B -рецепторов босентана, селективного антагониста ET_A -рецепторов дарусентана, некоторых других препаратов у 4989 пациентов с АГ, длительное назначение этих лекарственных средств вызывает снижение 24-часового амбулаторного систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо соответственно на 7,65 и 5,92 мм рт. ст. Одновременно было отмечено, что количество побочных эффектов в группе активного лечения значительно превышает аналогичные показатели в группе плацебо [45]. Ретроспективный метаанализ побочных эффектов, возникающих при длительной терапии антагонистами ET -рецепторов, подтвердил, что в этих условиях риск развития периферических отеков возрастает по сравнению с плацебо в 1,44 раза, риск ухудшения функции печени в 2,38 и риск выявления анемии — в 2,69 раза. В свя-

зи с этим все программы клинических исследований антагонистов ET -рецепторов у пациентов с АГ были остановлены. Босентан и некоторые другие препараты рекомендованы только для лечения тяжелых больных с легочной АГ [46, 47].

Интерес к этой группе лекарственных средств вновь возродился с появлением нового двойного антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана, активного метаболита известного ранее препарата мацитентана. Результаты II фазы клинических испытаний, в которой участвовали 490 пациентов с АГ различного происхождения, показали, что этот препарат обладает выраженным антигипертензивным действием, снижая исходное офисное систолическое/диастолическое АД на 9,90/6,99 мм рт. ст. при назначении в дозе 25 мг/сут в течение 8 недель, по сравнению с плацебо ($p = 0,014$). Общее количество побочных эффектов (40,2 %) при назначении апроцитентана в максимальной дозе 50 мг/сут было сопоставимо с группой плацебо (36,6 %) [48].

В настоящее время с учетом приемлемого профиля переносимости проводится исследование III фазы клинических испытаний PRECISION, в котором оцениваются клиническая эффективность и безопасность применения апроцитентана у 600 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ. Апроцитентан назначается в дозах 12,5 и 25 мг/сут как четвертый препарат в дополнение к антигипертензивной терапии больных, длительное время получающих комбинацию валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида. Длительность наблюдения в разных группах активного лечения составляет от 4 до 40 недель. Основной первичный исход — изменение исходного уровня офисного и 24-часового амбулаторного систолического АД по сравнению с плацебо [49]. Результаты этого исследования позволят оценить перспективы применения нового антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана для улучшения контроля АД у больных резистентной АГ.

Заключение

Повышение клинической эффективности медикаментозной терапии и снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с резистентной АГ остаются нерешенными проблемами кардиологии. Результаты исследований PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReNOT показали клиническую эффективность спиронолактона, амилорида и, в меньшей степени, антиадренергических препаратов клонидина, биспролола и доксазозина в улучшении контроля АД в этой популяции больных. Однако включение в антигипертензивную терапию спиронолактона и других исследованных лекарственных средств

не обеспечивает достижение целевого уровня АД у значительной части таких пациентов. Ретроспективный анализ данных, полученных в исследовании EMPA-REG OUTCOME при оценке клинической эффективности ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина в дозе 10–25 мг/сут, подтвердил возможность применения этого препарата для улучшения контроля АД у больных СД 2-го типа с резистентной АГ. Обнадеживающими оказались также результаты II фазы клинических испытаний фибастата, ингибитора АПА головного мозга, и нового антагониста ET_A/ET_B -рецепторов апроцитентана в больших группах больных с резистентной АГ различной этиологии. Однако необходимы крупномасштабные рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования, которые подтвердили бы не только клиническую эффективность, но и безопасность длительного применения фибастата и апроцитентана в этой популяции пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
2. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Int Med*. 2018;178(1):28–36. doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
4. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, MacInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
5. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel group, double-blind, randomized phase 4 trial. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2016;4(2):136–147. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0
6. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
7. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamics changes in resistant hypertension and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2018;6(6):464–475. doi:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
8. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Int Med*. 2008;168(11):1159–1164. doi:10.1001/archinte.168.11.1159
9. Hall JE. Kidney dysfunction mediates salt-induced increases in blood pressure. *Circulation*. 2016;133(9):894–906. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526
10. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Бучнева Н. В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12(2):39–45. [Kuzmin OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology*. 2008;12(2):39–45. In Russian].
11. Graham LA, Domoniczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiological Genomics*. 2017;49(5):261–276. doi:10.1152/physiolgenomics.00017.2017
12. Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. 2017;313(2):F135–F140. doi:10.1152/ajprenal.00427.2016
13. Grassi G, Bombelli M, Buzzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neurogenic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37(6):479–483. doi:10.1038/hr.2014.25
14. Eikelis N, Marques FZ, Hering D, Marusic P, Head GA, Walton AS et al. A polymorphism in the noradrenaline transporter gene is associated with increased blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(7):1571–1577. doi:10.1097/HJH.0000000000001736
15. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Seminars Nephrology*. 2014;34(5):532–539. doi:10.1016/semnephrol.2014.08.007
16. Calhoun DA. Fluid retention, aldosterone excess, and treatment of resistant hypertension. *Lancet. Diab Endocrinol*. 2018;6(6):431–433. doi:10.1016/S2213-8587(18)30080-9
17. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F et al. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK 4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nature Medicine*. 2011;17(5):573–580. doi:10.1038/nm.2337
18. Walsh KR, Kuwabary JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiology*. 2016;310(2): R 115–R 124. doi:10.1152/ajpregu.00514.2014
19. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n.547 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64–71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n.547. In Russian].
20. American Diabetes Association. Pharmacological approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;41(Suppl. 1):S90–S102. doi:10.2337/dc19-S009
21. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y

22. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, Laverman GD, Frimont-Moller M, Jorgensen NR et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med*. 2019;8(6): E 779. doi:10.3390/jcm8060779
23. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262–275. doi:10.1016/j.jash.2014.01.007
24. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005686. doi:10.1161/JAHA.117.005686
25. Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney International*. 2018;93(1):231–244. doi:10.1016/j.kint.2017.06.017
26. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin, a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diab Obes Metabol*. 2013;15(9):853–862. doi:10.1111/dom.12127
27. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrel K, Wang SS et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Obes Metabol*. 2014;16(11):1087–1095. doi:10.1111/dom.12322
28. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M et al. Mechanism of the blood pressure lowering effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):23. doi:10.1186/s40360-017-0125-x
29. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Shirley DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007046. doi:10.1161/JAHA.117.007046
30. Ohara K, Masuda T, Murakami T, Imai T, Yoshisawa H, Nakagawa S et al. Effect of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on fluid distribution: a comparison study with furosemide and tolvaptan. *Nephrology (Carlton)*. 2019;9(9):904–911. doi:10.1111/nep.13552
31. Weeda ER, Cassarly C, Brinton DL, Shirley DW, Simpson KN. Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *J Diab Complications*. 2019;33(8):567–71. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.05.001
32. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Fujii T, Oka T, Dobashi S et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in patients with a heart failure: a case report. *Drug Discoveries Therapeutics*. 2018;12(1):51–54. doi:10.5582/ddt.2017.01069
33. Herat LY, Magno AL, Rudnicka S, Hricova JH, Carnagarin R, Ward NC et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC. Basic Translation Science*. 2020;5(2):169–179. doi:10.1016/j.jacbs.2019.11.007
34. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Current Cardiol Reports*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
35. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi Y, Zaved Waise TM, Arakawa A et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:37–44. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.028
36. Ferreira JH, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
37. Marc Y, Iturrioz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clinical Science (London)*. 2014;127(3):135–148. doi:10.1042/CS20130396
38. Nakagawa P, Gomez J, Grobe JL, Sigmund CD. The renin-angiotensin system in the central nervous system and its role in blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(1):7. doi:10.1007/s11906-019-1011-2
39. Marc Y, Gao J, Balavoine F, Michaud A, Roques BP, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of orally active aminopeptidase A inhibitors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2012;60(2):411–418. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.190942
40. Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, Flahault A, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB 150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in desoxycorticosterone-acetate-salt rats. *J Hypertens*. 2018;36(3):641–650. doi:10.1097/HJH.0000000000001563
41. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desbarnades S, Dittich HC et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation*. 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
42. Firibastat in treatment-resistant hypertension (FRESH). *ClinicalTrials.gov*. NCT04277884
43. Davenport AP, Hydman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016;68(2):357–418. doi:10.1124/pr.115.011833
44. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):491–502. doi:10.1038/s41569-019-0176-3
45. Yuan W, Cheng G, Li B, Li Y, Lu S, Liu D et al. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis. *Blood Press*. 2017;26(3):139–149. doi:10.1080/08037051.2016.1208730
46. Wei A, Gu Z, Li J, Liu X, Wu X, Han Y et al. Clinical adverse effect of endothelin receptor antagonists: insight from the meta-analysis of 4894 patients from 24 randomized double-blind placebo-controlled clinical trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e003896. doi:10.1161/JAHA.116.003896
47. Burnier M. Update on endothelin receptor antagonist in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):51. doi:10.1007/s11906-018-0848-0
48. Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Menard J, Bellet M. Randomized dose-response study of new dual endothelin receptor antagonist apocitentan in hypertension. *Hypertension*. 2020;75(4):956–965. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14504
49. A research study to show the effect of apocitentan in the treatment of difficult to control (resistant) high blood pressure (hypertension) and find out more about its safety. *ClinicalTrials.gov*. NCT03541174

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский

ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Сердюк Светлана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4864-5513, e-mail: chubsvet@mail.ru;

Белянин Виталий Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: vitbelya@yandex.ru;

Тулина Лариса Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9148-2046, e-mail: Tulinalm@mail.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-3730-3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-5021-5964, e-mail: landar@mail.ru;

Svetlana V. Serdyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0003-4864-5513, e-mail: chubsvet@mail.ru;

Vitaly V. Belyanin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-1981-179X, e-mail: vitbelya@yandex.ru;

Larisa M. Tulina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000-0002-9148-2046, e-mail: Tulinalm@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.073

Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов

М. В. Ионов¹, И. В. Емельянов¹, Ю. С. Юдина¹,
С. А. Панарина¹, Д. А. Зверев¹, Н. Г. Авдонина¹,
Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)703–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
29.12.20 и принята к печати 03.02.21.

Резюме

Радиочастотная абляция симпатических почечных нервов (ренальная денервация (РД)) — один из наиболее известных подходов инвазивного лечения трудно контролируемой артериальной гипертензии (АГ). Краткосрочная эффективность РД была показана в ряде рандомизированных исследований, но до сих пор остается предметом дискуссий, тогда как отдаленные эффекты изучены недостаточно. **Цель** настоящего исследования состояла в оценке течения заболевания, регистрации отдаленных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и иных исходов, а также эффективности и объема антигипертензивной терапии (АГТ) при длительном наблюдении пациентов с резистентной АГ, прошедших процедуру двухсторонней РД. **Материалы и методы.** В исследование были включены 22 пациента с истинно резистентной АГ (медиана возраста 57 лет, 9 мужчин), которым в период с 2012–2015 годов была выполнена РД в экспертном центре. Проводилась базовая и динамическая (через 1 год и через ≥ 5 лет) оценка клинико-лабораторных и антропометрических характеристик, регистрировались объем и детальный характер принимаемой АГТ, а также отдаленные ССО и иные клинические исходы. Во всех точках было проведено анкетирование пациентов с опросником EQ-5D для определения базового качества жизни (КЖ) и его динамики. Был выполнен подгрупповой анализ в зависимости от достижения целевого артериального давления (АД) и случившихся ССО. Множественная линейная регрессия была использована для поиска возможных предикторов эффективности РД. **Результаты.** Через 12 месяцев после РД наблюдалось значимое и устойчивое снижение офисного АД (ОАД) и 24-часового систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по сравнению с исходными показателями ($\Delta -24$ и -2 мм рт. ст., $p < 0,005$; $\Delta -10$ и -7 мм рт. ст., $p < 0,05$ соответственно). У 7 пациентов было зафиксировано целевое офисное САД, а 12 пациентов считались «респондерами» (снижение САД более чем на 10 мм рт. ст.). В точке отдаленного наблюдения ОАД оставалось значительно ниже исходного, но не отличалось от 12-месячных результатов ($\Delta -1$ и -5 мм рт. ст., $p > 0,05$). Через 5 лет и более 10 пациентов находились в целевом диапазоне САД и 14 могли быть признаны респондерами на вмешательство. Из всех включенных в регрессионную

модель ковариат причинно-следственная связь изменения офисного САД была найдена только для его исходного показателя ($\beta -0,6$, $p = 0,02$). На всех этапах наблюдения не было отмечено отличий в объеме и отдельных паттернах назначенной АГТ (4,4; 4,1 и 4,1 препарата, $p = 0,41$). В течение срока наблюдения произошло 10 сердечно-сосудистых событий, и у 5 пациентов документирован тот или иной онкологический процесс; летальных исходов не было. Уровень КЖ стал значительно выше спустя 1 год после РД (+9,7 балла, $p = 0,01$), однако с течением времени наблюдались отрицательная динамика и возвращение балльной оценки КЖ к исходной, при этом ассоциации динамики АД с изменениями КЖ как через 1, так и через 5 и более лет найдено не было. **Заключение.** Процедура РД вызывает выраженный и продленный клинический эффект у пациентов с резистентной АГ в течение 5 и более лет, который не сопровождается интенсификацией АГТ. При этом КЖ, имея первоначально позитивную динамику, при длительном наблюдении не улучшается, что может быть связано с развивающимися ССО. Единственным предиктором непосредственного и отдаленного эффекта является исходный уровень офисного САД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, антигипертензивная терапия, качество жизни, длительное наблюдение, сердечно-сосудистые осложнения, исходы

Для цитирования: Ионов М. В., Емельянов И. В., Юдина Ю. С., Панарина С. А., Зверев Д. А., Авдонина Н. Г., Звартану Н. Э., Конради А. О. Результаты длительного проспективного наблюдения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, прошедших процедуру радиочастотной абляции симпатических почечных нервов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):318–332. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up

M. V. Ionov¹, I. V. Emelyanov¹, Yu. S. Yudina¹,
S. A. Panarina¹, D. A. Zverev¹, N. G. Avdonina¹,
N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Ionov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratova street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru

Received 29 December 2020;
accepted 3 February 2021.

Abstract

Objective. Renal sympathetic denervation (RDN) is one of the invasive treatment options for the patients with hypertension (HTN) who are resistant to antihypertensive therapy (AHT). The short-term efficacy of RDN has been proven in a number of randomized clinical trials, but remains controversial, the data on its long-term efficacy are limited. **The aim** of our study was to evaluate the natural course of HTN, to assess long-term major adverse cardiovascular events (MACE) and other outcomes, as well as AHT efficacy and its features in patients with resistant HTN after bilateral RDN during extended prospective follow-up. **Design and methods.** We included 22 patients with truly resistant HTN (median 57 y.o., 9 males), in whom RDN was performed during 2012–2015 in the clinical center of excellence. We assessed initial and further (after 1 year and after ≥ 5 years) clinical, laboratory and anthropometric parameters, as well as detailed AHT history. Long-term MACE and other

clinically significant outcomes were recorded. At baseline and follow-up, the quality of life (QoL) was determined with the use of EQ-5D questionnaire at all time points. Multiple linear regression was used to find possible predictors of the efficacy of RDN. **Results.** A significant and sustained drop in office and ambulatory systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was observed at 12 months after RDN compared to baseline values ($\Delta -24$ and -12 mm Hg, $p < 0,005$; $\Delta -10$ and -7 mm Hg, $p < 0,05$, respectively). There were 7 patients with office SBP on-target, and 12 patients were considered responders (Δ SBP > 10 mm Hg). These numbers increased to 10 and 14 patients after ≥ 5 years after RDN. A causal relationship between changes in office SBP was found only for the baseline SBP ($\beta -0,6$, $p = 0,02$). No differences in the number of medications were noted during follow-up (4,4; 4,1 and 4,1 drugs, $p = 0,41$). During the follow-up 10 MACE occurred and 5 patients were diagnosed with various types of cancer; there were no fatal outcomes. The QoL significantly improved a year after RDN (+9,7 points, $p = 0,01$), however, a negative trend was observed in the next 5 years with return to reference level. No association was observed between BP and QoL changes at two timepoints. **Conclusions.** The RDN shows a pronounced clinical effect in patients with resistant HTN up to 5 years, and is not accompanied by an AHT intensification, but is not associated with QoL changes. The initial positive trend for QoL completely harked back after 5 years which may be associated with the development of MACE. The only predictor of RDN positive effect is baseline SBP level.

Key words: hypertension, resistant hypertension, renal denervation, antihypertensive therapy, quality of life, long-term follow-up, major adverse cardiovascular events, outcomes

For citation: Ionov MV, Emelyanov IV, Yudina YuS, Panarina SA, Zverev DA, Avdonina NG, Zvartau NE, Konradi AO. Renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Results of long-term prospective follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3)10.18705/1607-419X-2021-27-3-318-332

Введение

Актуальные эпидемиологические данные свидетельствуют о продолжающемся увеличении численности лиц со стабильно повышенным артериальным давлением (АД) во всем мире, что позволяет говорить об артериальной гипертензии (АГ) как о крупнейшей эпидемии из когда-либо известных человечеству [1]. По прогнозам экспертов, общее количество пациентов с АГ достигнет 1,5 миллиардов к 2025 году и уже на данный момент превышает 1 миллиард. Немалая часть (вплоть до 30%) подобных больных, несмотря на проводимые лечебные вмешательства, не достигает целевых значений АД, относясь к категории резистентных к антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3].

Резистентная АГ, даже по сравнению с неконтролируемой стабильной АГ (так называемой *sustained hypertension*), ассоциирована со значительным ухудшением прогноза, кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Большие надежды в отношении преодоления резистентности к АГТ были связаны с внедрением процедуры симпатической денервации почечных артерий (с помощью радиочастотной или ультразвуковой энергии, а также местного введения лекарственных препаратов), которая все шире применяется для лечения АГ [4].

На сегодняшний день наиболее распространенной и изученной остается технология радиочастотной абляции симпатических почечных нервов (ренальная денервация (РД)), хотя результаты

проведенных исследований отнюдь не однозначны [5]. Изначальный оптимизм экспертов и сообщества специалистов [6] сменился таким же глубоким разочарованием после опубликования результатов рандомизированного исследования (РКИ) Symplicity HTN-3 (Renal Denervation in Patients with Uncontrolled Hypertension), не продемонстрировавшего преимуществ РД перед sham-процедурой спустя 6 месяцев в отношении снижения среднесуточного систолического АД (САД) [7]. Тщательный анализ причин столь серьезных разногласий в результатах первых двух поколений исследований с третьим поставил перед исследователями ряд вопросов, касающихся дизайна исследований (в том числе более пристальной оценки приверженности к АГТ, необходимости sham-контроля), перипроцедурных аспектов (к примеру, недостаточная компетентность операторов в отдельных научно-клинических центрах), технических несовершенств систем для РД, не обеспечивающих полноценной абляции [8, 9].

Выводы, сделанные экспертами, положили начало новой эре РКИ, в которых основной упор был сделан на реформирование критериев и процессов отбора и включения пациентов, использование многополюсных электродов минимального размера для обеспечения дистальных воздействий (SPYRAL HTN OFF-MED Pivotal, SPYRAL HTN ON-MED).

В литературе широко представлены только непосредственные и чуть более отдаленные результаты РД на протяжении 6–12 месяцев наблюдения [10–12]. В некоторых работах описаны клинические

результаты более отдаленных сроков (24–36 месяцев) [13–15]. Однако исследователи в подавляющем большинстве случаев сообщают о гемодинамических параметрах эффективности, зачастую не акцентируются на субъективных показателях (качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем) и на отдаленных «жестких» конечных точках, хотя в новой парадигме ценностно-ориентированного здравоохранения именно эти результаты представляют особенный интерес [16].

На современном этапе опубликованные результаты метаанализа 6 РКИ [17] рекомендуют использование РД как важного лечебного вмешательства, но только для научных целей в рамках клинических исследований, хотя и широкомасштабных [18].

Цель настоящего исследования состоит в оценке течения заболевания, регистрации долгосрочных сердечно-сосудистых и иных исходов, а также эффективности и объема АГТ при длительном наблюдении пациентов с резистентной АГ, прошедших процедуру двухсторонней РД.

Материалы и методы

Исследование характеризовалось как открытое проспективное в одном исследовательском центре.

Отбор в исследование проводился среди пациентов с предполагаемой резистентной АГ в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2012–2015 годах на основании критериев включения/невключения, основными из которых являлись: возраст от 20 до 65 лет; подтвержденная истинная резистентная АГ (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., несмотря на прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов (АГП) в адекватных дозах, включая диуретик; исключенные вторичные формы АГ); отсутствие хронической болезни почек С3б градации и выше; анатомические особенности почечного артериального русла, позволяющие провести процедуру РД; отсутствие значимой сопутствующей патологии (в особенности значимые сердечно-сосудистые заболевания, активный онкологический процесс любой локализации в предшествующие 5 лет, системные заболевания соединительной ткани).

На начальном этапе (до проведения процедуры РД) проводился сбор анамнеза, регистрировались сопутствующие заболевания, проходило клинко-лабораторное исследование: измерение «офисного» (клинического) АД (ОАД) в соответствии с актуальными на тот момент клиническими Рекомендациями Европейского общества кардиологов/Европейского общества специалистов по АГ [19] и частоты сердечных сокращений валидированным прибором

Omron M3 Expert (Omron HealthCare, Kyoto, Япония); выполнение суточного мониторингирования АД с помощью прибора SpaceLabs Medical (SpaceLabs HealthCare, Snoqualmie, WA, США) по стандартной методике [20]; определение уровня глюкозы в цельной венозной крови, общего холестерина, креатинина сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPI 2009 года. Пациентам предлагался к заполнению базовый опросник по КЖ, связанному со здоровьем, — EuroQoL-5D-5L (EQ-5D) на русском языке [21].

Процедурные аспекты выполнения РД были подробно описаны ранее [22]. Вкратце, после проведения контрольной рентгеновской ангиографии почечных артерий, с доступом через бедренную артерию, однополюсный катетер для РД (Symplicity, Medtronic Inc., Mountain View, Канада) с помощью интродьюсера поочередно вводился в почечные артерии для выполнения воздействий мощностью энергии 8 Вт от дистальной части (бифуркация почечной артерии) к проксимальной (устье почечной артерии) по спирали, с пространственным шагом 5 мм под контролем температурного режима (целевой диапазон температуры на конце электрода 40–75 °C). В каждой почечной артерии было выполнено максимум 8 аппликаций для обеспечения полного разрушения нервных сплетений в адвентициальной оболочке сосуда. Средняя длительность процедуры РД и время флуороскопии составляли 40 (35; 45) минут. После проведения процедуры РД пациенты наблюдались в профильном (кардиологическом) отделении на протяжении в среднем 3 (2; 5) суток, затем были выписаны с рекомендациями по дальнейшему приему АГТ.

Спустя 12 месяцев пациенты приглашались на повторный визит, в рамках которого было проведено клинко-лабораторное обследование в прежнем объеме. Учитывалась принимаемая АГТ, при необходимости терапия корректировалась врачом-исследователем после совместного обсуждения с пациентом.

Третий этап был выполнен в 2020 году после наступления 5 лет с момента выполнения РД последнему из включенных пациентов (2015). Данный этап выполнялся в виде телемедицинского взаимодействия между врачом-исследователем и пациентом с помощью телефонного опроса, получение медицинской документации в электронном виде за прошедший период времени выполнялось с помощью разработанной ранее телемедицинской платформы [16]. Регистрировалась следующая информация: показатели последнего ОАД при последнем очном обращении пациента в любое лечебно-профилактическое учреждение, произошедшие сердечно-сосу-

дистые события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, клинические проявления периферического атеросклероза, за исключением атеросклероза брахиоцефальных артерий). Также протоколировались диагностированные вновь возникшие онкологические заболевания с их локализацией.

Приверженность к проводимой АГТ на каждом визите оценивалась на основании стандартных бесед, проводимых с пациентами.

Статистический анализ

Количественные переменные были представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения, медианы с межквартильным размахом или с крайними (минимальными и максимальными) значениями. Распределение количественных показателей оценивалось Z-тестом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения различия средних количественных показателей были рассчитаны с помощью t-теста Стьюдента между группами и внутри групп. В случае ненормального распределения применялись методы непараметрической статистики с оценкой различий по U-критерию Манна–Уитни. Для оценки различий количественных показателей для связанных выборок в более чем двух временных точках использовался критерий Фридмана и W-Кендалла.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений без процентного выражения в связи с небольшим объемом выборки. Сравнение между группами и внутри групп выполнялись с помощью χ^2 -теста. Изменения в классовом распределении препаратов между начальным визитом и спустя длительный период наблюдения оценивались с помощью теста Мак-Немара. Пропущенные значения исключались.

Анализ множественной линейной регрессии был проведен для оценки независимости снижения офисного САД через 12 месяцев и через ≥ 5 лет. Следующие базовые характеристики (ковариаты) включались в регрессионную модель: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), исходный уровень офисного САД, наличие/отсутствие сахарного диабета и дислипидемии, исходный объем АГТ. Для включения в модель рассматривались только ковариаты с уровнем значимости $p < 0,2$. Множественные предикторы эффективности процедуры РД определялись из ковариат методом пошагового отбора с уровнем значимости вхождения/нахождения 0,1/0,1.

Двухсторонний критерий статистической значимости различий был установлен на уровне $p < 0,05$. Все этапы статистической обработки данных были

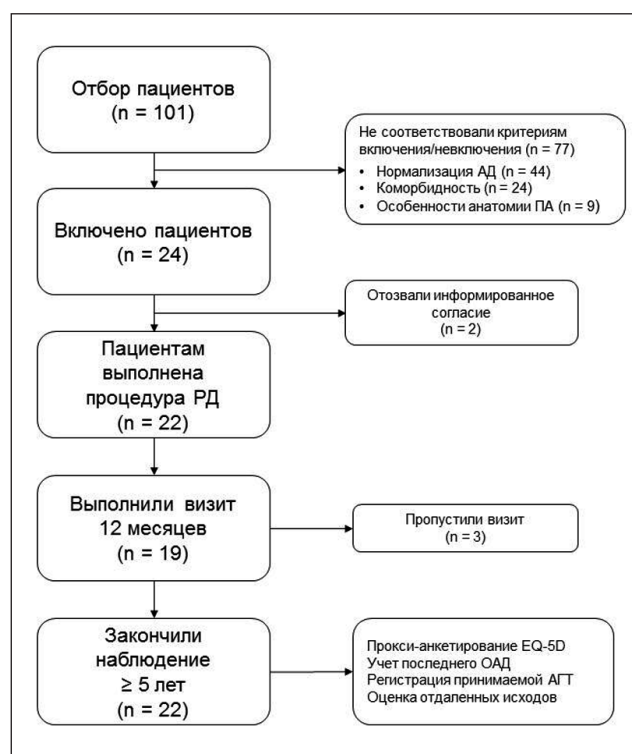
проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., Armonk, США).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 года). Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Отбор в исследование был проведен среди 101 пациента. В процессе отбора были исключены 77 пациентов по различным причинам (рис. 1), основными из которых были нормализация АД после предварительной коррекции АГТ, анатомические особенности развития почечных артерий, значимая сопутствующая патология (табл. 1).

Рисунок 1. Ход исследования



Примечание: РД — ренальная денервация; АД — артериальное давление; ПА — почечные артерии; ОАД — офисное артериальное давление; АГТ — антигипертензивная терапия.

Средняя продолжительность периода отбора составила в среднем 8 ± 2 недели. В активную часть исследования были включены 24 пациента, двое из которых до вмешательства отозвали информированное согласие. Оставшимся 22 пациентам (медиана возраста составила 57 лет, 9 из них — мужчины) в период с 2012 по 2015 годы была выполнена про-

Таблица 1

БАЗОВАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Параметр	Показатель
Возраст, годы (Me, Q ₁ ; Q ₃)	57 (51; 65)
Мужской пол, n	9
Длительность течения АГ на момент РД, годы (Me, Q ₁ ; Q ₃)	21 (13; 30)
Сахарный диабет 2-го типа, n	7
Дислипидемия, n	20
Ожирение, n	11
ИМТ, кг/м ²	30,7 ± 4,8
оСАД, мм рт. ст.	165 ± 23
оДАД, мм рт. ст.	95 ± 19
ЧСС, уд/мин	74 ± 11
24-ч САД, мм рт. ст.	157 ± 20
24-ч ДАД, мм рт. ст.	91 ± 17
Дневное САД, мм рт. ст.	161 ± 19
Дневное ДАД, мм рт. ст.	95 ± 17
Ночное САД, мм рт. ст.	148 ± 24
Ночное ДАД, мм рт. ст.	77 ± 24
EQ-5D, баллы из 100	66 ± 19
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	79,3 ± 24,5
рСКФ (по формуле СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	85,1 ± 17,8
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	6,2 ± 1,0
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	5,4 ± 1,1
<i>АГТ</i>	
Количество АГП, n (Me, min-max)	4,4 (3–7)
Ингибиторы АПФ, n	9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	11
Диуретики, n	20
β-адреноблокаторы, n	16
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n	19
Препараты центрального действия, n	13
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n	3
α-1 адреноблокаторы, n	5
Вазодилаторы, n	1
Сопутствующая терапия	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n	11
Ацетилсалициловая кислота, n	16

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РД — ренальная денервация; ИМТ — индекс массы тела; (о)САД — офисное систолическое артериальное давление; (о)ДАД — офисное диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; АГТ — антигипертензивная терапия; АГП — антигипертензивный препарат; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. Переменная «возраст» представлена в виде Me с межквартильным размахом, количество антигипертензивных препаратов в виде Me и крайних значений. Остальные показатели представлены как $M \pm SD$.

цедура РД по описанной выше методике. Периоперационный период протекал у всех пациентов благоприятно и без серьезных осложнений. Не было зарегистрировано ни одного эпизода диссекции стенки почечной артерии и/или контраст-индуцированного острого повреждения почек. Редкие нежелательные явления относились к формированию подкожной гематомы в области бедренно-паховой складки (место пункции бедренной артерии); эти явления разрешились без дополнительных вмешательств.

Все пациенты при выписке получали рекомендации по приему АГТ, соответствующей начальному варианту визита включения. В среднем пациенты получали 4,4 АГП (от 3 до 7); 20 больных принимали тот или иной ингибитор РААС, 19 пациентов получали диуретическую терапию тиазидными/тиазидоподобными или петлевыми препаратами. Трое пациентов на момент включения не получали диуретическую терапию по причине ее неудовлетворительной субъективной переносимости и сопутствующего сахарного диабета без достижения це-

ИЗМЕНЕНИЯ В ХАРАКТЕРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОЦЕССЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Параметр	Исходно (n = 22)	Через 12 месяцев (n = 19)	Длительное наблюдение (n = 22)	p-значение
Количество АГП (Me, Min-Max)	4,4 (3–7)	4,1 (2–7)	4,1 (1–6)	0,409
АГТ соответствовала принципам оптимальной медикаментозной терапии, n	13	14	14	0,774
Ингибиторы АПФ, n	9	10	5	0,289
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n	11	6	15	0,125
Получают максимальные дозы иРААС, n	13	9	10	0,453
Тиазидные диуретики, n	14	11	13	0,739
Петлевые диуретики, n	5	7	4	0,705
β -адреноблокаторы, n	16	13	14	0,625
Блокаторы медленных кальциевых каналов, n	19	17	18	0,987
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n	3	1	5	0,625
Препараты центрального действия, n	13	10	11	0,934
α -1 адреноблокаторы, n	5	1	2	0,453
Вазодилататоры, n	1	2	1	1,00
<i>Сопутствующая терапия</i>				
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n	11	13	11	1,00
Ацетилсалициловая кислота, n	16	17	11	0,344

Примечание: АГП — антигипертензивные препараты; АГТ — антигипертензивная терапия; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Указанные уровни различий между базовой оценкой и длительным периодом наблюдения оценены с помощью теста Мак-Немара (категориальные переменные), а также с помощью t-теста Стьюдента для количественных показателей.

левого уровня гликированного гемоглобина. У этих пациентов диуретическая терапия была замещена максимально переносимыми дозами препаратов центрального действия или α 1-адреноблокаторов, или периферических вазодилататоров.

В течение первых 12 месяцев было зарегистрировано значимое снижение офисных показателей САД и ДАД (–24 мм рт. ст. 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) –7; –12], $p = 0,001$ и –12 мм рт. ст. 95 % ДИ [–19; –4], $p = 0,004$ соответственно). Столь же выраженно снизились и среднесуточные показатели САД и ДАД (–10 мм рт. ст. 95 % ДИ [–19; –1], $p = 0,033$ и –7 мм рт. ст. 95 % ДИ [–14; –0,5], $p = 0,038$ соответственно). Через 12 месяцев после выполнения РД 7 пациентов достигли целевого уровня офисного САД (< 140 мм рт. ст.), и у 4 из них уровень офисного САД находился ниже отметки 130 мм рт. ст. Тем не менее количество «респондеров» (значимый клинический ответ на процедуру РД, обозначавшийся как снижение офисного САД на > 10 мм рт. ст.) к концу 1-го года составило 12 пациентов. Показатели ИМТ, рСКФ спустя 12 месяцев значимо не отличались от исходных (–0,3 кг/м² 95 % ДИ [–0,9; 0,4], $p = 0,39$ и –5,6 мл/мин/1,73 м² 95 % ДИ [–15,7; 4,4], $p = 0,25$ соответственно). Спустя 1 год не было отмечено значитель-

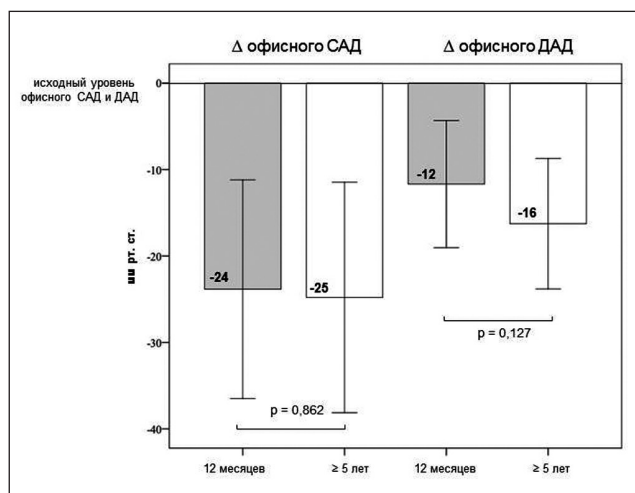
ного снижения как количества принимаемых АГП, так и характера лечения (табл. 2). После анализа заполнения опросника EQ-5D было зарегистрировано заметное повышение уровня КЖ через год по сравнению с исходным (+9,7 баллов 95 % ДИ [1,7; 17,7], $p = 0,01$). Корреляционный анализ не выявил связи между динамикой офисного САД и изменениями КЖ ($p = 0,46$).

Первому пациенту процедура РД была выполнена в 2012 году, последнее оперативное вмешательство датируется октябрем 2015 года. Таким образом, медиана длительности долгосрочного наблюдения пациентов составила 6 лет (от 5 до 8 лет).

В точке отсроченного наблюдения (5 лет и более) по сравнению с исходными показателями ($n = 22$) средние уровни офисного САД и ДАД оставались заметно ниже. Однако, по сравнению с достигнутыми через 12 месяцев показателями ($n = 19$), в долгосрочной перспективе офисные значения САД и ДАД не изменились (–1 мм рт. ст., 95 % ДИ [–12; 11], $p = 0,862$ и –5 мм рт. ст., 95 % ДИ [–11; 1], $p = 0,127$ соответственно) (рис. 2). Гендерных различий в достижении целевых показателей офисного САД также не наблюдалось ($p = 0,436$).

По данным повторного офисного измерения АД было отмечено, что 10 пациентов достигли целевого

Рисунок 2. Динамика снижения офисных показателей артериального давления после процедуры ренальной денервации



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Показатели систолического и диастолического артериального давления статистически значимо отличаются от изначальных уровней ($p < 0,05$ для всех групп сравнения).

САД (< 140 мм рт. ст.) и у 5 из них уровень давления находился в пределах второго рекомендуемого целевого диапазона (< 130 мм рт. ст.). Среди прошедших РД 14 пациентов признаны «респондерами», так как снижение офисного САД превышало 10 мм рт. ст., в 8 остальных случаях АД заметно не снизилось.

Спустя 12 месяцев и через 5 лет не было отмечено значимого изменения количества назначенных АГП (4,1 в обеих временных точках, $p > 0,05$); характер принимаемого лечения, касающегося частоты приема ингибиторов РААС, соответствия оптимальной медикаментозной терапии или приема диуретиков, также не изменился. Лишь двое пациентов

на момент контрольного дистанционного контакта сообщили о приеме 2 и менее АГП (у 1 пациента зарегистрирован «жесткий» контроль офисного САД, 1 пациент самостоятельно сократил количество принимаемых АГП).

В точке отсроченного наблюдения уровень КЖ (по данным прокси-анкетирования) значимо не отличался от базового ($-3,8$ балла 95 % ДИ $[-14,0; 6,5]$, $p = 0,37$), но наблюдалось очевидное его снижение по сравнению с данными точки 12 месяцев ($-13,8$ балла 95 % ДИ $[-25,0; -2,7]$, $p = 0,02$). Кроме того, вновь не было обнаружено какой-либо ассоциации между динамикой КЖ и снижением САД ($p = 0,653$).

В течение отдаленного периода наблюдения у 10 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (время до развития ССО составило в среднем $4 \pm 2,5$ года после процедуры РД) и у 5 пациентов зарегистрированы онкологические заболевания (время до обнаружения $3,2 \pm 1,8$ года после процедуры РД) различных локализаций (табл. 3). При этом надо отметить, что и сердечно-сосудистые события, и онкологические заболевания не привели к стойкой инвалидизации. Госпитализаций, ассоциированных с АГ или прогрессированием снижения фильтрационной функции почек, не было зарегистрировано среди наших пациентов за все время наблюдения.

В подгрупповом анализе было отмечено существенное снижение уровня офисного САД у пациентов с контролируемой АГ (против пациентов с сохраняющимся ОАД $> 140/90$ мм рт. ст.). При этом между остальными выбранными параметрами (пол, возраст, ИМТ, исходный и показатели EQ-5D в динамике, характер и объем АГТ) таких различий в подгруппах не определялось (табл. 4). При сравнении подгрупп пациентов в зависимости от наличия/от-

Таблица 3

ОТДАЛЕННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Вид осложнений (n)	
<i>Сердечно-сосудистые</i>	
Любое сердечно-сосудистое событие	10
Нестабильная стенокардия	1
Инфаркт миокарда	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	5
Фибрилляция предсердий	2
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1
<i>Онкологические</i>	
Любое онкологическое заболевание	5
Локализация: молочная железа	1
Локализация: желудок	1
Локализация: толстый кишечник	2
Локализация: матка	1

Таблица 4

**СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
И ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФАКТА КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ЧЕРЕЗ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Параметр	Целевое офисное САД (n = 10)	Нецелевое офисное САД (n = 12)	p-значение
Возраст, годы (Me)	55	57	0,603
ИМТ, кг/м ²	29,6 ± 3,0	31,7 ± 5,8	0,127
Начальный уровень офисного САД, мм рт. ст.	167 ± 22	164 ± 24	0,891
Δ офисного САД через ≥ 5 лет, мм рт. ст.	-40 ± 23	-0,6 ± 24	0,001*
Начальный уровень 24-ч. САД, мм рт. ст.	151 ± 18	163 ± 21	0,811
Начальное КЖ, баллы EQ-5D	63,7 ± 17,7	67,9 ± 21,2	0,424
КЖ через ≥ 5 лет, баллы EQ-5D	61,0 ± 16,1	64,6 ± 11,7	0,568
Δ КЖ (Δ баллов EQ-5D) через ≥ 5 лет	-4,2 ± 19,1	-3,4 ± 24,9	0,61
Наличие сахарного диабета, n	7	5	0,278
Наличие дислипидемии, n	9	11	0,893
Количество принимаемых АГП исходно, Me	4,2	4,6	0,623
Количество принимаемых АГП ≥ 5 лет, Me	3,7	4,6	0,173

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; КЖ — качество жизни; АГП — антигипертензивный препарат. Значения переменных «возраст», «количество принимаемых антигипертензивных препаратов исходно и через ≥ 5 лет» указаны как Me, значения остальных количественных переменных указаны как M ± SD. Указанные уровни различий возраста и количества принимаемых антигипертензивных препаратов оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, остальные переменные сравнивались между собой с помощью t-теста Стьюдента.

Таблица 5

**СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
И ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТА
ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ТЕЧЕНИЕ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Параметр	Перенес ССО (n = 10)	Без ССО (n = 12)	p-значение
Возраст, годы	58	55	0,722
ИМТ, кг/м ²	29,6 ± 3,0	31,7 ± 5,8	0,628
Начальный уровень офисного САД, мм рт. ст.	167 ± 21,9	164 ± 24,0	0,821
Δ офисного САД через ≥ 5 лет, мм рт. ст.	-7 ± 30	-28 ± 29	0,180
Начальный уровень 24-ч САД, мм рт. ст.	164 ± 22	151 ± 17	0,180
Начальное КЖ, баллы EQ-5D	69,1 ± 19,1	63,5 ± 20,1	0,370
КЖ через ≥ 5 лет, баллы EQ-5D	60,5 ± 15,9	65 ± 11,8	0,468
Δ КЖ (Δ баллов EQ-5D) через ≥ 5 лет	-10,2 ± 27,3	+1,5 ± 15,7	0,095
Наличие сахарного диабета, n	3	4	0,868
Наличие дислипидемии, n	9	11	0,893
Количество принимаемых АГП (Me, начало)	4,2	4,6	0,345
Количество принимаемых АГП (Me, ≥ 5 лет)	4,7	3,6	0,099

Примечание: ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; КЖ — качество жизни; АГП — антигипертензивный препарат. Значения переменных «возраст», «количество принимаемых антигипертензивных препаратов исходно и через ≥ 5 лет» указаны как Me, значения остальных количественных переменных указаны как M ± SD. Указанные уровни различий возраста и количества принимаемых антигипертензивных препаратов оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, остальные переменные сравнивались между собой с помощью t-теста Стьюдента.

сутствия перенесенных ССО и вовсе не наблюдалось отличий между клинико-демографическими исходными и их динамическими характеристиками. Тем не менее пациенты без ССО в постоперационном периоде характеризовались более «мягким» течением АГ, снижением бремени АГТ и позитивными изменениями КЖ к третьему этапу исследования (табл. 5). Различия в снижении офисного САД среди пациентов с исходной изолированной систолической АГ и с устойчивой систоло-диастолической АГ (Δ САД -3 против -30 мм рт. ст. через 5 и более лет) также не оказались весомыми ($p = 0,051$). Ассоциации между динамическими показателями офисного САД и EQ-5D вновь не было найдено ($p = 0,624$).

Среди исходных характеристик, которые были выбраны в качестве возможных предикторов, лишь для начального уровня офисного САД фиксировалась значимая (отрицательная) взаимосвязь с динамикой показателя спустя 5 и более лет после РД. По результатам множественного регрессионного анализа исходный уровень клинического САД оставался единственным предиктором более выраженного антигипертензивного эффекта РД в дальнейшем (табл. 6).

Обсуждение

В представленном исследовании было показано, что РД является клинически результативным вмешательством в течение сравнительно короткого промежутка времени (12 месяцев), и этот эффект сохраняется в течение более длительного срока (от 5 лет и более). При этом объем и отдельные паттерны АГТ значимо не меняются с течением времени.

Результаты самого первого исследования эффективности и безопасности РД при резистентной АГ SYMPLICITY HTN-1 [14] свидетельствовали о бесспорном влиянии вмешательства на офисные показатели САД и ДАД. По мере увеличения срока наблюдения 88 пациентов возрастала и доля «респондеров» со снижением САД более 10 мм рт. ст.

от 69% (через 1 месяц) до 93% (через 36 месяцев) после процедуры РД. При этом число АГП за период наблюдения среди участников исследования существенно не изменилось, составляя исходно и через 3 года в среднем 5 лекарственных препаратов (от 1 до 7). Разумеется, минимальный показатель смущает, ведь по определению пациент с резистентной АГ должен принимать не менее 3 препаратов. В представленном нами исследовании исходное количество АГП и дальнейшие изменения этого количества соотносятся с результатами зарубежного клинического испытания, но из-за объема выборки динамика АГТ осталась без изменений. Однако подавляющее большинство включенных нами пациентов полностью соответствуют современным представлениям о резистентной к терапии АГ. В указанном выше РКИ доля пациентов, принимающих диуретики, в когорте также не достигала 100%. Также осталось неясным количество пациентов, получавших оптимальную медикаментозную терапию — диуретик, блокатор РААС и кальциевый антагонист. Исследователями SYMPLICITY HTN-1 была продемонстрирована безопасность РД в отношении негативного влияния на функцию почек. Среди нежелательных явлений, не повлекших негативных последствий, обнаружены 3 осложнения, связанные с артериальным доступом. У 8 пациентов непосредственно при проведении РД имели место эпизоды брадикардии, которые были транзиторными и завершились без осложнений. В исследовании SYMPLICITY HTN-2 [23] сообщалось об одном случае гематомы в месте сосудистого доступа, одном случае диссекции почечной артерии, 2 случаях отсроченного острого почечного повреждения и 15 случаях госпитализации, связанных с АГ, на протяжении трехгодичного наблюдения. Все эти случаи были успешно разрешены, но гемодинамически значимый стеноз почечной артерии обнаружен впоследствии у 4 пациентов. В нашем исследовании не было отмечено клинически значимых осложнений как

Таблица 6

ИСХОДНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СНИЖЕНИЕ ОФИСНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 5 И БОЛЕЕ ЛЕТ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

Ковариаты	Коэффициент β (95% ДИ)	p-значение
Пол	-0,9 (-36; 25)	0,7
Возраст	-0,1 (-2,1; 1,7)	0,8
ИМТ	-0,01 (-4; 4)	0,97
Исходный уровень офисного САД	-0,6 (-1,5; -0,2)	0,02*
Наличие сахарного диабета	-0,3 (-42; 38)	0,9
Наличие дислипидемии	-0,1 (-75; 57)	0,8
Исходное количество АГП	0,3 (-6,5; 21)	0,3

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; АГП — антигипертензивный препарат.

в процессе самой операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Нами не было зарегистрировано подобных эффектов в рамках 12-месячного интенсивного наблюдения, а также в дальнейшем, хотя мы и не ставили отдельной задачей визуальную оценку почечных артерий на каждом из этапов исследования. Н. Krum и соавторы (2014) сообщили о 3 смертельных исходах, не связанных с процедурой РД, среди включенных в исследование больных: один случай инфаркта миокарда через 6 дней после вмешательства, 1 внезапная сердечная смерть через 18 месяцев и 1 остановка дыхания и кровообращения через 24 месяца после операции [14]. В нашей серии наблюдений не было зарегистрировано ни одного фатального исхода. Нами были определены отдаленные ССО, связанные с АГ, а также количество и характер онкологических исходов, но какой-либо связи с исходными гемодинамическими параметрами или их изменениями найти не удалось.

Лишь небольшое количество оригинальных отечественных публикаций посвящено результатам применения РД при лечении резистентной АГ. В них продемонстрирована несомненная эффективность метода в отношении снижения офисных и суточных показателей АД на протяжении 6–12 месяцев вплоть до 5 лет. Пилотное исследование Н. М. Данилова и соавторов (2012) по месячной эффективности РД у 5 пациентов открыло дорогу для отечественных изысканий в этой области [24]. Несмотря на многократное доказательство гипотезы о клинической эффективности методики, в большинстве публикаций авторы не ставят перед собой вопросов о том, каково было соотношение «респондер»/«нон-респондер» на вмешательство, и каким образом в постпроцедурном периоде (в том числе в долгосрочной перспективе) изменилась АГТ.

Так, по данным Р. А. Агаевой и соавторов (2018), доля пациентов, достигших целевых показателей АД через 3 года среди перенесших РД с помощью однополюсного электрода, составила лишь 14 %, а при использовании многополюсного электрода через 1 год целевые значения АД были зарегистрированы у 33 % из 15 пациентов [25].

В нашей группе пациентов не было обнаружено различий в эффективности РД у мужчин и женщин. Напротив, в исследовании Л. И. Гапон и соавторов (2017) продемонстрированы гендерные различия в антигипертензивных эффектах РД: среди прооперированных женщин и САД и ДАД снижались более заметно, чем у мужчин [26].

Результаты длительного наблюдения П. В. Глыбочко и соавторов (2018) [27] показывают, что количество АГП драматически снижается с течением времени, и если исходно каждый из 14 включен-

ных в исследование пациентов принимал в среднем 4,6 препарата, то уже через год их количество составляло 4,0, а через 5 лет после РД — 3,1 (однако статистический анализ этой динамики в работе не представлен, а также подробно не описаны группы принимаемых препаратов, как исходно, так и в дальнейших временных точках), а уровень клинического САД и ДАД прогрессивно снижался более выражено, чем даже в первый год после выполнения РД ($p < 0,05$). Исследователями было продемонстрировано, что показатели фильтрационной функции почек значимо не менялись в отдаленные сроки наблюдения, и через 5 лет динамика составила $-9,5$ мл/мин/ $1,73$ м², что связывалось с возрастными изменениями. В нашем исследовании показатель рСКФ оценивался только через 1 год (то есть по окончании активного срока наблюдения) и далее количественно не определялся, но качественный анализ (опрос пациентов) показал, что ни у одного из 22 прооперированных пациентов не регистрировались сколь-нибудь значимые нежелательные ренальные события.

Глобальный регистр SYMPPLICITY (Global prospective registry for sympathetic renal denervation in selected indications Through 3 Years Registry) [15] включал 2237 пациентов, прошедших процедуру РД с помощью гибкого однополюсного катетера-электрода. Результаты трехлетнего наблюдения проанализированы у 1742 пациентов. Характер и объем предписанной АГТ в целом схожи с описанным для пациентов в нашем исследовании. Пациенты получали по 4 АГП, как и участники регистра. С течением времени (3 года) среднее число принимаемых препаратов в этой когорте, на первый взгляд, не изменилось (4,5 и 4,4 соответственно), но при сравнении оказалось, что благодаря объему выборки даже это изменение оказалось статистически значимым. Особого внимания заслуживает наличие в составе участников Регистра пациентов с АГ «белого халата» и пациентов с маскированной (скрытой) формой заболевания, хотя доли этих больных были небольшими (4 % и 11 % соответственно). Детальная проработка дизайна исследования и строгий отбор участников по совместному анализу клинического и 24-часового САД позволили избежать «смещений» при дальнейшем анализе вполне гомогенной группы пациентов.

Из представленных данных Регистра не вполне ясно, у какого числа пациентов процедура РД оказалась эффективной. Внутригрупповая дисперсия показателей АД после вмешательства позволяет предположить, что не у всех пациентов АД снизилось в должной мере после вмешательства. Субгрупповой анализ свидетельствует о том, что

магнитуда снижения АД была сильнее у пациентов с тяжелой формой АГ, нежели у пациентов с «кажущейся» резистентностью и более низкими исходными показателями офисного САД. В проведенном нами исследовании мы также попытались вторично разделить пациентов по признакам (контроль/отсутствие контроля АГ и наличие/отсутствие ССО), но не получили существенных отличий по исследуемым параметрам внутри этих групп. Имеются регистровые данные относительно респондеров на проведенную процедуру: при наблюдении в течение 3 лет у 85 % пациентов офисное САД снижалось более чем на 10 мм рт. ст. и у 68 % снизилось более чем на 20 мм рт. ст. При изучении возможных предикторов успеха РД сообщается о множестве найденных параметров, но исходный уровень САД присутствует во всех временных точках, являясь самым устойчивым из всех (пол, возраст и прием определенных классов АГП). Нам также удалось определить, что только исходный уровень офисного САД показал статистически значимый результат, а для других выбранных нами характеристик даже не наблюдалось тренда в сторону значимости. Ранее опубликованные данные из Глобального регистра [28] свидетельствовали о том, что изолированная систолическая АГ может быть одним из предикторов неудачи при выполнении РД (гипотеза о высокой сосудистой жесткости и низком артериальном комплаенсе), и пациенты с этой формой заболевания даже исключались из второй волны РКИ, но в дальнейшем эта гипотеза не была подтверждена [29]. В нашем исследовании наблюдалась лишь тенденция к менее выраженному ответу пациентов с изолированной систолической АГ по сравнению с остальными пациентами ($p = 0,051$).

Отдельной задачей нашего исследования являлась оценка динамики КЖ после РД, которой посвящено небольшое количество работ. G. W. Lambert и соавторы (2012) отмечали, что через 6 месяцев после процедуры КЖ (оцененная по универсальному опроснику MOS SF-36 и Beck Depression Inventory) существенно улучшилось, как в отношении общей витальности, так и в эмоциональной, социальной и ментальной сферах [30]. Долгосрочные результаты, относящиеся к КЖ, были описаны в уже упоминавшемся отечественном исследовании [27], где среди 14 пациентов балльная оценка EQ-5D через 12 месяцев после РД увеличилась в среднем на 20 баллов, а к 5 годам этот показатель снизился на 6 баллов. В обоих исследованиях не было обнаружено связей между магнитудой снижения АД после РД и изменениями параметров КЖ ни по одному из использованных показателей исходов, сообщаемых пациентами.

В нашей группе пациентов была продемонстрирована очевидная положительная тенденция балльной оценки по анкете EQ-5D спустя 12 месяцев после выполнения процедуры. Однако в дальнейшем наблюдается значимый регресс уровня КЖ до исходного. Интересно, что ни годичная, ни отдаленная динамика этого показателя не ассоциирована с изменениями ОАД. В рамках данного небольшого исследования можно лишь предполагать ассоциацию подобной пациент-ориентированной рецессии: 1) с постепенным нарастанием количества нежелательных сердечно-сосудистых событий, а также с диагностированными онкологическими процессами; 2) с исчезновением после первого года активности врачебного наблюдения в экспертном центре. Эти предположения требуют подтверждения в более крупных лонгитудинальных исследованиях; более точную оценку можно получить с использованием болезнь-специфичных опросников и анкет [31].

Ограничения исследования

Необходимо признать, что проведенное нами исследование сопряжено с определенными ограничениями, которые необходимо принимать во внимание при оценке результатов.

Во-первых, исходя из дизайна, в нашем исследовании отсутствовала группа контроля, подвергнутая псевдовмешательству (sham-контроль), и не было предпринято псевдорандомизации с пациентами, которые не прошли отбор в основную группу рандомизированных. Так как у всех пациентов для проведения процедуры был использован однополюсный катетер, следовательно, сравнительный анализ с когортами пациентов из второй генерации РКИ с многополюсными или ультразвуковыми катетерами [32] не представляется целесообразным. Во-вторых, объем выборки пациентов, включенных в исследование, был небольшим, что может ограничивать возможности адекватной статистической обработки и интерпретации результатов. Также нужно обратить внимание на тот факт, что показатели внеофисного АД (24-часовое и домашнее) не оценивались нами на третьем этапе исследования. Хотя клиническое АД остается стандартом диагностики АГ, в большинстве современных исследований, посвященных РД, основной конечной точкой эффективности выступает именно среднесуточное АД [33]. Наконец, на момент включения пациентов в исследование отсутствовала какая-либо стандартизация АГТ в отношении классов принимаемых препаратов и их дозировок, а также не применялись объективные методики по оценке приверженности пациентов к предписанной терапии.

Заключение

После проведения процедуры РД у большинства пациентов с резистентной АГ отмечены стойкие эффекты, заключающиеся в снижении как САД, так и ДАД, которые не сопровождались увеличением числа и дозировок АГП. При этом снижение АД не сопровождалось изменениями КЖ.

Единственным предиктором эффективности РД (снижение офисного САД) после процедуры является исходный уровень этого показателя.

Не было найдено статистически значимых различий между пациентами в подгруппах с осложненным и неосложненным течением резистентной АГ, а также в подгруппах пациентов в зависимости от факта достижения целевого диапазона офисных показателей АД.

Через 1 год после вмешательства отмечено очевидное улучшение КЖ, и дальнейший регресс усредненной балльной оценки к исходному уровню, вероятно, связан с накоплением ССО в группе, а также снижением интенсивности медицинского наблюдения по прошествии времени.

Для проверки этих первоначальных результатов необходимы более крупные исследования с долгосрочным наблюдением пациентов, прошедших процедуру РД, с контрольными группами, стандартизацией терапии и тщательной оценкой приверженности к ней.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177). / This work was supported by the Russian Science Foundation, project № 17-15-01177.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Yusuf S, Wood D, Ralston J, Reddy KS. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*. 2015;386(9991):399–402. doi:10.1016/S0140-6736(15)60265-3
2. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens*. 2019;37(6):1148–1153. doi:10.1097/HJH.0000000000002021
3. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
4. Shaw JA, Warren JL. Resistant hypertension and renal denervation where to now? *Cardiovasc Ther*. 2015;33(1):9–14. doi:10.1111/1755-5922.12103
5. Gulati R, Raphael CE, Negoita M, Pocock SJ, Gersh BJ. The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):238–44. doi:10.1038/nrcardio.2016.1
6. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, Blankestijn PJ, Böhm M, Campese VM et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2031–2045. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1616
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401. doi:10.1056/NEJMoa1402670
8. Ott C, Schmieder RE. Renal denervation for resistant hypertension: past, present, and future. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):65. doi:10.1007/s11906-015-0577-6
9. Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R: R 54–R 57. doi:10.4244/EIJV9SRA10
10. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346–2355. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
11. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444–1451. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7
12. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P et al. Optimum and stepped care standardised anti-hypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9981):1957–1965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61942-5
13. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
14. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622–629. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
15. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118
16. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press*. 2020;1–11. doi:10.1080/08037051.2020.1813015
17. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, Kennedy KF, Chatterjee S, Giri J et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1633–1642. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.082
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of

arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151

20. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366. doi:10.1097/HJH.0000000000000221

21. Опросник по здоровью (EQ-5D-5L). Версия на русском языке [Интернет-ресурс, дата обращения 14.12.2020]. Доступно по ссылке: [https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_\(Russian\)_EQ-5D-5L.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_(Russian)_EQ-5D-5L.pdf) [The questionnaire about health (EQ-5D-5L). Russian version. URL: [https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_\(Russian\)_EQ-5D-5L.pdf](https://scardio.ru/content/activities/2016/Russia_(Russian)_EQ-5D-5L.pdf). Access date: 14.12.2020. In Russian].

22. Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106 [Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasileva EU et al. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106. In Russian].

23. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–1759. doi:10.1093/eurheartj/ehu209

24. Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чазова И. Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий — инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангiology и сосудистая хирургия. 2012;18(1):51–54. [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovascular radiofrequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension: first experience in Russia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012;18(1):51–54. In Russian].

25. 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.2018.4.000043 [Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV, Sagaydak OV, Grigin VA, Matchin UG et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Syst Hypertens*. 2018;15(4):34–38. doi:10.26442/2075082X.2018.4.000043. In Russian].

26. Гапон Л. И., Микова Е. В., Савельева Н. Ю., Колунин Г. В., Жержова А. Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. Системные гипертензии. 2017;14(2):41–44. doi:10.26442/2075-082X_14.2.41-44 [Gapon LI, Mikova EV, Savelyeva NYu, Kolumin GV, Zherzhova AYU. Clinical efficacy of sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension as part of annual prospective follow-up. *Syst Hypertens*. 2017;14(2):41–44. doi:10.26442/2075-082X_14.2.41-44. In Russian].

27. Глыбочко П. В., Светанкова А. А., Родионов А. В., Мальцева А. С., Сулимов В. А., Фомин В. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения. Терапевтический архив. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh20180988-91 [Glybochko PV, Svetankova AA, Rodionov AV, Maltseva AS, Sulimov VA, Fomin VV. Renal denervation with a resistant arterial hypertension: the results of a five-year follow-up. *Ter Arkh*. 2018;90(9):88–91. doi:10.26442/terarkh20180988-91. In Russian].

28. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, Esler M, Ewen S, Fahy M et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2017;38(2):93–100. doi:10.1093/eurheartj/ehw325

29. Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, Böhm M, Weber MA, Townsend RR et al. Confounding factors in renal denervation trials. *Hypertension*. 2020;76(5):1410–1417. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745

30. Lambert GW, Hering D, Esler MD, Marusic P, Lambert EA, Tanamas SK et al. Health-related quality of life after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(6):1479–1484. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200865

31. Ионов М. В., Звартан Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Трегубенко И. А., Конради А. О. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть III: валидация, оценка надежности и чувствительности. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):109–120. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3438 [Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, Khromov-Borisov NN, Tregubenko IA, Konradi A. O. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part III: validation, responsiveness and reliability assessment. *Russ J Card*. 2020;25(3):109–120. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3438. In Russian].

32. Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now that renal denervation works, how do we proceed? *Circ Res*. 2019;124(5):693–695. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314695

33. Gupta A, Prince M, Bob-Manuel T, Jenkins JS. Renal denervation: alternative treatment options for hypertension? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):51–57. doi:10.1016/j.pcad.2019.12.007

Информация об авторах

Ионов Михаил Васильевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

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

Юдина Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: yudina_ys@almazovcentre.ru;

Панарина Светлана Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: panarina_sa@almazovcentre.ru;

Зверев Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии

артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: avdonina_ng@almazovcentre.ru;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по работе с регионами, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000-0001-6533-5950, e-mail: zvartau_ne@almazovcentre.ru;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Mikhail V. Ionov, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3664-5383, e-mail: ionov_mv@almazovcentre.ru;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3176-0606, e-mail: emelyanov_iv@almazovcentre.ru;

Yulia S. Yudina, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: yudina_ys@almazovcentre.ru;

Svetlana A. Panarina, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: panarina_sa@almazovcentre.ru;

Dmitryi A. Zverev, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Natalia G. Avdonina, MD, Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: avdonina_ng@almazovcentre.ru;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Deputy General Director for Work with Regions; Senior Researcher, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University, ORCID: 0000-0001-6533-5950, e-mail: zvartau_ne@almazovcentre.ru;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Research Laboratory of Pathogenesis and Treatment of Hypertension, Research Department of Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.073-12-008.331

Использование компьютерной томографии в оценке степени тяжести пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

К. А. Пищулов, М. А. Симакова,
Д. В. Карпова, О. М. Моисеева

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

Контактная информация:

Пищулов Константин Анатольевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-68-16.
E-mail: Pishchulov_KA@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
31.03.21 и принята к печати 08.04.21.

Резюме

Цель исследования — изучение возможности применения компьютерной томографии для оценки степени тяжести пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). **Материалы и методы.** В исследование включен 41 пациент с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Многосрезовая компьютерно-томографическая ангиография (МСКТ-АПГ) проводилась как по стандартному протоколу, так и в режиме двухэнергетического сканирования. В зависимости от уровня тромботического поражения легочной артерии пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с проксимальным и пациенты с дистальным типом поражения легочной артерии. **Результаты.** Такие расчетные показатели, как индекс Кванадли и индекс Score, демонстрировали значимую отрицательную взаимосвязь со значением сердечного выброса (СВ) ($r = -0,591$, $p < 0,05$; $r = -0,531$, $p < 0,001$ соответственно), сатурации смешанной венозной крови (SvO_2) ($r = -0,457$, $p = 0,065$; $r = -0,595$, $p < 0,001$ соответственно). Для индекса Score установлены отрицательные взаимосвязи как со значением СВ ($r = -0,531$, $p < 0,001$), показателем SvO_2 ($r = -0,595$, $p < 0,001$), так и со значением N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида NTproBNP ($r = -0,537$, $p = 0,003$). Корреляции сохраняются при анализе внутри сравниваемых групп. При этом в группе с проксимальным типом поражения выявлены статистически значимые взаимосвязи индекса Кванадли со средним давлением в легочной артерии ($r = 0,825$, $p = 0,012$). У 39 % ($n = 16$) пациентов встречалась аневризма легочной артерии, при этом у пациентов с дистальным типом поражения была показана положительная взаимосвязь наличия аневризмы легочной артерии с функциональным классом ХТЭЛГ ($r = 0,526$, $p = 0,007$). **Заключение.** Такие расчетные показатели МСКТ-АПГ, как индекс Кванадли и индекс Score, представляются перспективными для оценки степени тяжести пациентов с ХТЭЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная тромбэндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочной артерии, компьютерная томография, ангиопульмонография

Для цитирования: Пищулов К. А., Симакова М. А., Карпова Д. В., Моисеева О. М. Использование компьютерной томографии в оценке степени тяжести пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):333–340. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-333-340

Computed tomography in assessing the severity of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

K. A. Pishchulov, M. A. Simakova,
D. V. Karpova, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Konstantin A. Pishchulov,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197347 Russia.
Phone: 8(812)702-68-16.
E-mail: Pishchulov_KA@almazovcentre.ru

Received 3 March 2021;
accepted 8 April 2021.

Abstract

Objective. To evaluate the role of computed tomography in the assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) severity. **Design and methods.** We included 41 patients. Chest dual-energy CT-computed tomographic angiography was performed according to the standard protocol and in some cases Dual Energy mode was used. The patients were divided into 2 groups: with proximal and distal types of pulmonary artery lesions. **Results.** Quanadli index and Score index showed a significant negative correlation with the value of cardiac output (CO) ($r = -0,591$, $p < 0,05$; $r = -0,531$, $p < 0,001$, respectively), mixed venous blood saturation (SvO₂) ($r = -0,457$, $p = 0,065$; $r = -0,595$, $p < 0,001$, respectively). For the Score index, significant negative correlations were established with both the CO value: $r = -0,531$, $p < 0,001$, the SvO₂ $r = -0,595$, $p < 0,001$, and with the N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NTproBNP) value ($r = -0,537$, $p = 0,003$). Correlations are also found in the analysis within the compared groups. The Quanadli index correlated with the mean pressure in the pulmonary artery in the group with the proximal type of lesion ($r = 0,825$, $p = 0,012$). Pulmonary artery aneurysms were detected in 39% ($n = 16$) patients. There was a positive correlation between the presence of a pulmonary artery aneurysm and the functional class of CTEPH ($r = 0,526$, $p = 0,007$) in patients with the distal lesion. **Conclusions.** Quanadli and Score indices are promising tools for CTEPH severity assessment.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, computed tomography, angiotomography

For citation: Pishchulov KA, Simakova MA, Karpova DV, Moiseeva OM. Computed tomography in assessing the severity of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):333–340. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-333-340

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — вариант прекапиллярной легочной гипертензии, для которой характерно повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в сочетании с давлением заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочным сосудистым сопротивлением > 3 ед. Вуда. ХТЭЛГ, как наиболее неблагоприятный в отношении про-

гноза для жизни больного вариант посттромбоэмболического синдрома, является редким осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии. Так, по различным источникам, частота трансформации в ХТЭЛГ у пациентов с верифицированным эпизодом тромбоэмболии легочной артерии составляет от 0,57% до 8,8%, в среднем составляя 3,4% [1–4]. Ключевым моментом в ведении пациента с ХТЭЛГ является оценка операбельности, выполняемой

в условиях экспертного центра легочной гипертензии на основании сопоставления данных мультисрезовой компьютерной ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ) и инвазивной ангиографии в сочетании с оценкой тяжести гемодинамических нарушений и коморбидного фона больного. При этом одним из ключевых критериев отбора является возможность радикального удаления посттромботического материала из ветвей легочной артерии, определяющаяся уровнем поражения и опытом кардиохирургической команды [5]. Таким образом, МСКТ-АПГ является ключевым неинвазивным методом дифференциальной диагностики между разными формами легочной гипертензии и оценки операбельности больного с ХТЭЛГ. КТ-признаки трансформации острого тромботического поражения легких в хроническое могут быть классифицированы на сосудистые, паренхиматозные и перфузионные изменения. К паренхиматозным изменениям относят признаки «мозаичной перфузии» и постинфарктные изменения. Сосудистые изменения включают прямые признаки ХТЭЛГ, описывающие структуру и уровень расположения посттромботического субстрата, а также признаки наличия легочной гипертензии в виде расширения ствола и главных ветвей легочной артерии, расширения и гипертрофии правого желудочка с изменением его геометрии и смещением межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка. Так, по данным А. Grosse и соавторов (2018), у неоперабельных больных с ХТЭЛГ увеличение показателя соотношения диаметра правого желудочка к левому желудочку ассоциировано с неблагоприятным исходом [6]. К перфузионным изменениям относят признаки, связанные с обеспечением системного (коллатерального) кровоснабжения посредством расширенных бронхиальных и межреберных артерий [7]. Согласно результатам работы М. Heinrich и соавторов (2005), наличие расширенных бронхиальных артерий являлось независимым предиктором благоприятного прогноза у пациентов с выполненной легочной тромбэндартэктомией [8]. Более детальные данные о состоянии перфузии легочной ткани можно получить при выполнении компьютерной томографии (КТ) в режиме Dual Energy с построением перфузионных йодных карт, основанных на распределении йодсодержащего контрастного препарата в легочной паренхиме. **Целью исследования** стало изучение возможности КТ в оценке степени тяжести пациентов с ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 41 пациент с ХТЭЛГ, проходивший лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2016 по

2020 год: 20 мужчин (возраст $48,5 \pm 17,2$ года) и 21 женщина (возраст $54,9 \pm 14,7$ года). Диагноз ХТЭЛГ верифицирован согласно клиническим рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с легочной гипертензией Европейского общества кардиологов от 2015 года [9]. Оценка операбельности больных и выбор метода лечения осуществлялись мультидисциплинарной командой с участием кардиолога, кардиохирурга, интервенционного хирурга и врача-рентгенолога. Всеми пациентами до включения в исследование подписано информированное согласие. Исследования проводили на компьютерном томографе Somatom Definition (Siemens) в режиме двухэнергетического сканирования (DualEnergy) после внутривенного болюсного контрастирования. Контрастный препарат вводили со скоростью 5 мл/с в объеме 100 мл. Сканирование грудной клетки начинали после дополнительной задержки 11 секунд с момента срабатывания триггера. Диаметр главной легочной артерии измеряли в средней трети перпендикулярно оси сосуда. Диаметр легочной артерии более 40 мм классифицировали как аневризму легочной артерии [10]. Отношение правого к левому желудочку было измерено как отношение коротких осей желудочков в четырехкамерной позиции. Индекс Кванадли рассчитывался по формуле $\Sigma(n \cdot d)/40 \times 100$, где n — количество сегментарных ветвей, отходящих дистально (минимум 1; максимум 20) и d — степень обструкции (минимум 0; максимум 2). Значения n варьировали от минимума 1 (заблокирован один сегмент) до максимума 20 (обструкция правой и левой легочных артерий) [11]. Score индекс был рассчитан по формуле: $\text{Score} = U/B + \emptyset \text{ mPA} + \text{MP} + \text{TR}$, где U/B — одностороннее или двустороннее поражение, $\emptyset \text{ mPA}$ — диаметр легочной артерии на уровне ствола, MP — степень мозаичной перфузии и TR — трикуспидальная регургитация [12]. Каждый параметр оценивался по балльной шкале, далее количество баллов складывалось. Степень мозаичной перфузии оценивалась визуально и классифицировалась как легкая, если она присутствовала в менее чем 10% легочной ткани, средняя — при вовлечении от 10% до 30% легочной паренхимы и тяжелая — при поражении более 30%. Трикуспидальная регургитация была разделена на четыре степени в зависимости от степени рефлюкса контрастного вещества в нижнюю полую вену и вены печени [13]. Остаточный периферический кровоток рассчитывался как процент неокклюзированных ветвей легочной артерии от их общего количества. Время до старта рассчитывалось от начала введения контрастного препарата до момента накопления целевой концентрации контраста в легочной артерии. Пациенты были разделены на

2 группы: в первую группу ($n = 15$) были включены пациенты с проксимальным типом поражения (распространение посттромботического поражения на ствол, главные и долевые ветви легочной артерии), во вторую группу ($n = 26$) — пациенты с дистальным типом поражения (распространение посттромботического поражения на сегментарные и субсегментарные ветви легочной артерии). Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате VIVID 7 Demension (General Electric, США), оценка правых камер сердца проводилась в соответствии с рекомендациями по эхокардиографии от 2015 года [14]. Оценка гемодинамики малого круга кровообращения оценивалась в ходе катетеризации правых камер сердца с использованием термодилуционного баллонного катетера 7F Swan-Ganz путем измерения давления в правом предсердии, систолического, диастолического и среднего давления в легочной артерии; давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса (СВ). Легочное сосудистое сопротивление, ударный объем и сердечный индекс рассчитывались по стандартным формулам. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрий-

уретического пропептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Германия). Для оценки физической работоспособности выполнялся тест с 6-минутной ходьбой согласно рекомендациям Американского торакального общества [15].

Результаты выполненного обследования обрабатывались с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 26. Все значения представлены как медиана и квартили Q25-Q75. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Сопоставление изучаемых показателей при разных способах классификации и оценки в динамике (парные выборки) выполнялось с помощью критерия знаков, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана. Для оценки связей между показателями КТ и другими показателями был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критерием статистической значимости результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа 1 (проксимальный тип) $n = 15$	Группа 2 (дистальный тип) $n = 26$	р-значение
Возраст, годы	53 [38; 70]	51 [36; 66]	0,578
Женский пол, %	53 %	50 %	0,966
I/II/III/IV ФК	0 % / 40 % / 60 % / 0 %	4 % / 28 % / 64 % / 4 %	0,768
Дистанция в Т6МХ, м	321 [168; 423]	324 [255; 395]	0,972
NT-proBNP, пг/мл	917 [226; 1294]	1447 [288; 2488]	0,611
ДЛА среднее, мм рт. ст.	52 [35; 67]	50 [42; 60]	0,574
ЦВД, мм рт. ст.	14 [48; 13]	15 [10; 20]	0,934
SvO ₂ , %	58,5 [41,1; 66,1]	61,3 [45,4; 60,4]	0,613
СВ	3,9 [3,2; 4,8]	4,1 [3,4; 4,9]	0,856
СИ	2,08 [1,72; 2,46]	1,87 [1,59; 2,29]	0,267
TAPSE, мм	16,69 [14,5; 17,5]	15,05 [12,75; 18]	0,434
РСДЛА	96 [79; 113]	85 [70; 101]	0,186
S ПП, см ²	32 [29; 40]	29 [23; 37]	0,83
ПЖбаз, мм	49 [43; 55]	48 [43; 54]	0,567
ТР, 1/2/3/4-я степень	14 % / 36 % / 43 % / 7 %	9 % / 30 % / 39 % / 22 %	0,434

Примечание: ФК — функциональный класс; Т6МХ — тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ДЛА — давление в легочной артерии; ЦВД — центральное венозное давление; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; S ПП — площадь правого предсердия; ПЖбаз — размер правого желудочка на уровне базальных сегментов в 4ch проекции; ТР — степень трикуспидальной регургитации. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения.

Таблица 2

ДАННЫЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	Группа 1 (проксимальный тип) n = 15	Группа 2 (дистальный тип) n = 26	p-значение
Количество пораженных сегментарных артерий справа	8,4 [7,1; 10,0]	7,3 [6,8; 9,1]	0,035
Количество пораженных сегментарных артерий слева	7,5 [5,1; 10,1]	6,3 [5,2; 8,3]	0,054
Индекс Кванадли	54,7 [50,1; 59,4]	47,5 [45,1; 55,3]	0,238
Остаточный периферический кровоток, %	65 [50; 75]	76 [64; 91]	0,047
Отношение ПЖ/ЛЖ	1,33 [1,11; 1,61]	1,37 [1,12; 1,71]	0,907
Аневризма легочной артерии, %	47%	35%	0,368
ЛА/Ао	1,2 [1,1; 1,4]	1,18 [1,0; 1,3]	0,455
Индекс Score	9,4 [8,1; 10,0]	8,3 [6,5; 10,3]	0,618
Контраст в венах печени, 1/2/3/4-я степень	13% / 30% / 27% / 13%	27% / 12% / 19% / 42%	0,721
Расширение бронхиальных артерий, %	86%	80%	0,323
Периваскулярное матовое стекло, 1/2/3/4-я степень	17% / 33% / 33% / 17%	24% / 38% / 29% / 10%	0,535
Мозаичная перфузия, 1/2/3/4-я степень	13% / 47% / 27% / 13%	19% / 35% / 31% / 15%	0,743
Субплевральный фиброз, %	93%	87%	0,765
Время до старта, сек	10 [9; 12]	13 [9; 16]	0,374

Примечание: ПЖ/ЛЖ — отношение размеров правого и левого желудочков на уровне базальных сегментов в 4ch проекции; ЛА/Ао — отношение диаметра ствола легочной артерии к диаметру восходящей аорты. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения.

Результаты

Из 41 пациента, включенного в исследование, 19 пациентов подверглись этапной процедуре баллонной ангиопластики легочной артерии, 18 пациентам выполнена легочная тромбэндартерэктомия, 4 больных были признаны неоперабельными, им проводилась только медикаментозная терапия. Исходные клинические данные пациентов представлены в таблице 1. О тяжести обследованной группы больных свидетельствуют показатели гемодинамики малого круга кровообращения и функционального статуса: среднее давление в легочной артерии составило 50,8 [41,8; 60,2] мм рт. ст., сердечный индекс 1,96 [1,61; 2,37] л/мин, 62,5% больных относились к III функциональному классу ХТЭЛГ. При этом у пациентов с разным типом морфологического поражения значимых отличий показателей гемодинамики и функционального статуса выявлено не было.

При анализе данных МСКТ-АПГ во всей обследованной группе такой косвенный признак ХТЭЛГ, как мозаичная перфузия, наблюдался у 83% пациентов, субплевральный фиброз — у 88% больных. У всех пациентов правый желудочек превалировал над левым: среднее значение показателя со-

отношения диаметра правого желудочка к левому желудочку составило 1,21 [1,1; 1,3], что дополнительно указывало на тяжесть обследованных больных. Расширение бронхиальных артерий отмечено в 88% случаев, расширение легочной артерии (более 29 мм) встречалось у 95% пациентов, тогда как критерии аневризмы легочной артерии выполнялись в 39% (n = 16). При этом в группе пациентов с дистальным типом поражения была показана положительная взаимосвязь наличия аневризмы легочной артерии с функциональным классом ХТЭЛГ ($r = 0,526$, $p = 0,007$).

Сравнение данных КТ в исследуемых группах представлено в таблице 2. Количество пораженных сегментарных артерий справа было статистически выше в группе с проксимальным типом поражения, чем с дистальным: 8,4 [7,1; 10,0] против 7,3 [6,8; 9,1] ($p = 0,035$). При этом процент остаточной перфузии в группе с дистальным типом поражения был выше, при сравнении с пациентами с проксимальным поражением: 76 [64; 91]% против 65 [50; 75]% ($p = 0,047$), что свидетельствует о большем гемодинамическом эффекте более проксимального типа поражения.

При анализе данных КТ и инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения установлены значимые связи ряда показателей. Так, индекс Кванадли, который позволяет количественно оценить степень обструкции русла легочной артерии, демонстрировал значимую отрицательную взаимосвязь с такими важными прогностическими показателями, как СВ ($r = -0,591$, $p < 0,05$), сатурация смешанной венозной крови (SvO_2) ($r = -0,457$, $p = 0,065$). Для индекса Score, отражающего степень гемодинамических и морфологических изменений, установлены отрицательные взаимосвязи с СВ ($r = -0,531$, $p < 0,001$), с показателем SvO_2 ($r = -0,595$, $p < 0,001$) и со значением уровня NTproBNP ($r = -0,537$, $p = 0,003$). Показана значимая отрицательная связь показателя времени до старта, косвенно отражающего систолическую функцию правого желудочка, с дистанцией, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой ($r = -0,647$, $p = 0,05$), с сатурацией смешанной венозной крови ($r = -0,647$, $p = 0,05$). Обозначенные корреляции сохраняются при анализе внутри сравниваемых групп. Дополнительно при анализе группы с проксимальным типом поражения выявлены статистически значимые взаимосвязи индекса Кванадли как с систолическим давлением в легочной артерии ($r = 0,667$, $p = 0,041$), так и со средним давлением в легочной артерии ($r = 0,825$, $p = 0,012$). У 11 пациентов были построены карты распределения йода в паренхиме с использованием двухэнергетического сканирования, в большинстве случаев наблюдалось соответствие зон а-/гипоперфузии с вовлеченными в патологический процесс сегментарными артериями. У трех пациентов (27%) выявлен дефект перфузии в зоне, где, по данным МСКТ-АПГ, проходимость сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии не нарушена. Возможно, это объясняется поражением более мелких ветвей, недоступных при визуальной оценке, в силу ограничения разрешающей способности метода.

Обсуждение

Оценка наличия косвенных признаков ХТЭЛГ представляется важной для диагностики различных классов легочной гипертензии, особенно в случае дифференциальной диагностики ХТЭЛГ и легочной артериальной гипертензии, осложненной проксимальным тромбозом легочной артерии [16]. Использование сканирования в режиме Dual Energy так называемой двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) позволяет визуализировать распределение йода в паренхиме и оценить перфузию легких [17]. При этом количество и форма зон нарушения перфузии у пациентов с ХТЭЛГ значи-

тельно отличаются от таковых при идиопатической легочной артериальной гипертензии, что позволяет использовать этот подход как дополнительный инструмент для дифференциальной диагностики [18]. Построение йодных карт улучшает диагностику дистального варианта ХТЭЛГ, поскольку дефекты перфузии, формирующиеся вследствие поражения мелких ветвей (ветви 4-го и 5-го порядка), визуализируются даже при отсутствии тромботического поражения более дистальных отделов легочной артерии [19]. По данным ряда авторов, такой показатель, как количество перфузируемой крови в легких (PBV), может обеспечить дополнительную объективную оценку степени тяжести ХТЭЛГ [20, 21]. Сопоставимость метода ДЭКТ с вентилиционно-перфузионной сцинтиграфией продемонстрирована в ряде работ с различной степенью достоверности [22–25]. Факт неполного соответствия результатов сопоставления методов может объясняться отсутствием физиологической эквивалентности подходов: ДЭКТ оценивает перфузию легочной паренхимы как за счет малого круга кровообращения, так и за счет коллатерального кровотока, в то время как перфузионная сцинтиграфия детектирует непосредственно нарушения в системе легочной артерии. По этой причине требуются дальнейшие исследования возможностей ДЭКТ для рекомендации метода в качестве скринингового теста у пациентов с легочной гипертензией [26]. При этом стоит подчеркнуть, что в условиях малой доступности вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии в РФ, применение ДЭКТ в условиях экспертного центра легочной гипертензии может использоваться в качестве скринингового теста для исключения ХТЭЛГ [27].

Важными аспектами ведения пациента с ХТЭЛГ являются оценка его тяжести и стратификация риска неблагоприятного исхода. Полученные нами взаимосвязи индекса Кванадли, характеризующего степень обструкции легочной артерии и более интегрального показателя тяжести поражения легких — индекса Score с такими факторами неблагоприятного исхода, как СВ, сатурация смешанной венозной крови и уровень NTproBNP, свидетельствуют о перспективности этих показателей в качестве дополнительных критериев тяжести пациента с оптимизацией сроков маршрутизации в экспертный центр ХТЭЛГ. При этом выявление взаимосвязей индекса Кванадли с инвазивными гемодинамическими показателями малого круга кровообращения только у пациентов с проксимальным типом поражения, вероятно, объясняется малой выборкой и требует дальнейшего изучения на более обширной группе. Обращает на себя внимание тот факт,

что в данной работе такой косвенный показатель тяжести поражения легочной артерии, как процент остаточной перфузии, не показал значимых связей ни с одним из показателей гемодинамики малого круга кровообращения. Вероятно, это объясняется односторонней оценкой с помощью этого параметра лишь степени обструкции сосуда без учета ее функциональной значимости. Представляется перспективным расчет остаточного периферического кровотока с использованием ДЭКТ и определения процента перфузируемого объема крови. Так, в работе N. Nallasamy с соавторами (2019) была показана диагностическая ценность таких функциональных показателей ДЭКТ, как общий коэффициент поглощения паренхимы (LungHU), процент перфузируемого объема крови (PBV), пиковое и максимальное поглощение главных легочных артерий (PAreak, PAmax) при сравнительной оценке групп пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и ХТЭЛГ [28].

Отдельно следует подчеркнуть важность своевременного выявления расширения легочной артерии у пациента с ХТЭЛГ, которая может приводить к сдавлению ствола левой коронарной артерии и вызывать клинику стенокардии, провоцировать желудочковые нарушения ритма высоких градаций, негативно влияя тем самым на прогноз пациентов [10]. Так, в ретроспективной работе китайских коллег, включавшей 140 больных с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани и периодом наблюдения пять лет, расширение легочной артерии более 37,7 мм являлось независимым фактором риска неблагоприятного исхода ($p < 0,00012$; относительный риск 3,97; 95 % доверительный интервал: 1,96, 8,01) [29]. В нашем исследовании аневризмы встречались у 39 % пациентов, при этом, по данным инвазивной коронарографии, выполненной всем больным в рамках оценки операбельности, не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Заключение

Полученные данные демонстрируют возможность использования КТ как в качестве важнейшего инструмента первичной диагностики ХТЭЛГ с оценкой уровня и типа поражения, так и для оценки степени тяжести у пациентов данной категории. Представляется перспективным изучение возможностей ДЭКТ для дифференциальной диагностики и стратификации риска неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии.

Финансирование / Funding

Государственное задание 2021–2023 годов №№ 121031100305–9. / State task project 2021–2023 No № 121031100305–9.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):772–778. doi:10.1007/s00392-018-1405-1
2. Stevens H, Fang W, Clements W, Bloom J, McFadyen J, Tran H. Risk stratification of acute pulmonary embolism and determining the effect on chronic cardiopulmonary complications: The REACH Study. *TH Open.* 2020;4:e45–e50. doi:10.1055/s-0040-1708558
3. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95(6):970–975. doi:10.3324/haematol.2009.018960
4. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160112. doi:10.1183/1600617.0112-2016
5. Легочная гипертензия. Руководство для врачей. С. Н. Авдеев, А. В. Волков, В. В. Гайнитдинова и др.; под ред. чл.-корр. РАН С. Н. Авдеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 608 с. [Pulmonary hypertension. Textbook. SN Avdeev, AV Volkov, VV Gainitdinova et al. Ed. by SN Avdeev. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2019. 608 p. In Russian].
6. Grosse A, Grosse C, Lang I. Evaluation of the CT imaging findings in patients newly diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2018;13:e0201468. doi:10.1371/journal.pone.0201468
7. Демченкова А. Ю., Веселова Т. Н., Мартынюк Т. В., Данилов Н. М., Мершин К. В., Терновой С. К. и др. Состояние сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным субтракционной компьютерной томографической ангиопульмонографии. *Кардиология.* 2018;58(5):48–56. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10120>. doi:10.18087/cardio.2018.5.10120 [Demchenkova AYU, Veselova TN, Martynyuk TV, Danilov NM, Mershin KV, Ternovoy SK et al. The state of vascular bed, parenchyma and perfusion of lungs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to data of subtraction pulmonary angiography. *Kardiologiya.* 2018;58(5):48–56. doi:10.18087/cardio.2018.5.10120. In Russian].
8. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, Grgic A, Kramann B, Schäfers HJ. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 2005;127(5):1606–1613. doi:10.1378/chest.127.5.1606
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–111. doi:10.1183/13993003.01032–2015
10. Galie N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML et al. Left main coronary artery compression in

patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(23):2808–2817. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.597

11. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1415–1420. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415

12. Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, Cefarelli M, Martin Suárez S, Gotti E et al. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017;122(7):495–504. doi:10.1007/s11547-017-0750-x

13. Groves AM, Win T, Charman SC, Wisbey C, Pepke-Zaba J, Coulden RA et al. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol.* 2004;59(8):715–719. doi:10.1016/j.crad.2004.02.007

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003

15. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102

16. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation.* 1995;91(3):741–745. doi:10.1161/01.cir.91.3.741

17. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology.* 2013;267(3):747–756. doi:10.1148/radiol.12112789

18. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellèvre D, Lamblin N et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): Dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol.* 2016;27(4):1631–1639. doi:10.1007/s00330-016-4500-6

19. Le Faivre J, Duhamel A, Khung S, Faivre JB, Lamblin N, Remy J et al. Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients. *Eur Radiol.* 2016;26(11):4011–4020. doi:10.1007/s00330-016-4262-1

20. Takagi H, Ota H, Sugimura K, Otani K, Tominaga J, Aoki T et al. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Comparison with invasive right heart catheterization. *Eur J Radiol.* 2016;85(9):1574–1580. doi:10.1016/j.ejrad.2016.06.010

21. Meinel F, Graef A, Thierfelder K, Armbruster M, Schild C, Neurohr C et al. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofo.* 2014;186(2):151–156. doi:10.1055/s-0033-1350412

22. Renapurkar RD, Bolen MA, Shrikanthan S, Bullen J, Karim W, Primak A et al. Comparative assessment of qualitative and quantitative perfusion with dual-energy CT and planar and SPECT-CT V/Q scanning in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(4):414–422. doi:10.21037/cdt.2018.05.07

23. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, Kiso K, Higashi M, Itoh T et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(5):590–595. doi:10.1097/rct.0b013e318224e227

24. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M et al. Dual-Energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol.* 2018;28(12):5100–5110. doi:10.1007/s00330-018-5467-2

25. Dournes G, Verdier D, Montaudon M, Bullier E, Rivière A, Dromer C et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol.* 2014;24(1):42–51. doi:10.1007/s00330-018-5467-2

26. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020;2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020

27. Hoey ETD, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Gopalan D, Screaton NJ. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *Am J Roentgenol.* 2011;196(3):524–532. doi:10.2214/AJR.10.4842

28. Nallasamy N, Bullen J, Karim W, Heresi GA, Renapurkar RD. Evaluation of vascular parameters in patients with pulmonary thromboembolic disease using dual-energy computed tomography. *J Thorac Imaging.* 2019;34(6):367–372. doi:10.1161/01.cir.91.3.741

29. Li X, Zhang C, Sun X, Yang X, Zhang M, Wang Q et al. Prognostic factors of pulmonary hypertension associated with connective tissue disease: pulmonary artery size measured by chest CT. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3221–3228. doi:10.1093/rheumatology/keaa100

Информация об авторах

Пищулов Константин Анатольевич — клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: Pishchulov_KA@almazovcentre.ru;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9478-1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Карпова Дарья Владимировна — заведующая отделением компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9528-9377, e-mail: Karpova_DV@almazovcentre.ru;

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

Author information

Konstantin A. Pishchulov, MD, Resident, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: Pishchulov_KA@almazovcentre.ru;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-9478-1941, e-mail: Simakova_MA@almazovcentre.ru;

Daria V. Karpova, MD, Head, Computed Tomography Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-9528-9377, e-mail: Karpova_DV@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Noncoronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: Moiseeva_OM@almazovcentre.ru.

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

Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений

А. А. Жлоба, Т. Ф. Субботина, А. В. Тишков, Т. Ю. Рейпольская
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Субботина Татьяна Федоровна,
ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.21 и принята к печати 03.04.21.

Резюме

Актуальность. Известно, что низкая концентрация L-гомоаргинина (гАрг) в плазме свидетельствует о прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Однако связь уровня гАрг в крови с риском сердечно-сосудистых осложнений (РССО) при артериальной гипертензии (АГ) не охарактеризована. **Цель исследования** заключалась в определении и сравнительном анализе уровней гАрг в качестве объективного лабораторного показателя РССО у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов обоего пола с АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, в том числе с умеренным ($n = 12$), высоким ($n = 16$) и очень высоким ($n = 32$) РССО. В образцах плазмы оценивали комплекс биохимических показателей, включая уровень гАрг. Группа сравнения включала 30 регулярных доноров сопоставимого возраста. **Результаты.** Обнаружен существенно пониженный уровень гАрг у пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Выявлены отрицательные корреляции показателя гАрг с эхокардиографическими показателями, характеризующими степень гипертрофии левого желудочка сердца. По мере увеличения РССО уровень гАрг прогрессивно снижался ($p = 0,042$). При ROC-анализе площадь под кривой с 95-процентным доверительным интервалом составила 0,860 (0,787–0,933). Порог отсечения для гАрг составил $\leq 1,69$ мкМ при чувствительности 72,0 % и специфичности 93,3 %. **Заключение.** Уровень гАрг в плазме характеризует экспрессию и ферментативную активность белка аргинин: глицинамидинотрансферазы в различных тканях. Содержание гАрг в крови ниже 1,69 мкМ может расцениваться в качестве интегрального лабораторно-диагностического маркера высокого РССО. Требуется дальнейшие исследования прогностического и диагностического значения гАрг в качестве лабораторного критерия РССО при прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и их терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гомоаргинин, сердечно-сосудистый риск, энергетический метаболизм, клиническая биохимия

Для цитирования: Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Тишков А. В., Рейпольская Т. Ю. Гомоаргинин в качестве лабораторного критерия риска сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350

Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker

A. A. Zhloba, T. F. Subbotina,
A. V. Tishkov, T. Yu. Reypolskaya
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Tatiana F. Subbotina,
Pavlov University,
6–8 L. Tolstoy st., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: subbotina2002@mail.ru

Received 2 March 2021;
accepted 3 April 2021.

Abstract

Background. Low plasma concentration of L-homoarginine (hArg) is associated with the progression of cardiovascular disease. However, the association between plasma hArg and cardiovascular complications in hypertension is not established. **Objective.** To assess and compare hArg levels as a biomarker of cardiovascular risk in hypertension. **Design and methods.** We included 60 hypertensives with moderate ($n = 12$), high ($n = 16$) and very high ($n = 32$) cardiovascular risk. Blood plasma tests including hArg were assessed. The control group included 30 age-matched regular donors. **Results.** The level of hArg was significantly lower in hypertensives compared to ocontrols ($p < 0,001$). There were negative correlations between hArg and echocardiography parameters of left ventricular hypertrophy. In the higher cardiovascular risk groups hArg was lower ($p = 0,042$). ROC-analysis showed AUC 0,860 (95% confidence interval 0,787–0,933) with the threshold for $\text{hArg} \leq 1,69 \mu\text{M}$, sensitivity 72,0% and specificity 93,3%. **Conclusion.** The hArg plasma level is associated with the expression and enzyme activity of the protein arginine: glycinamidinetransferase in various tissues. The hArg level $\leq 1,69 \mu\text{M}$ can be considered a cumulative laboratory biomarker of high cardiovascular risk. Further studies of prognostic and diagnostic role of hArg are needed.

Key words: hypertension, homoarginine, cardiovascular risk, energy metabolism, clinical biochemistry

For citation: Zhloba AA, Subbotina TF, Tishkov AV, Reypolskaya TYu. Homoarginine as a laboratory cardiovascular risk biomarker. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):341–350. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-341-350

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) у жителей различных регионов возникает под воздействием сочетания внешних факторов и генетических предрасположенностей. Прогрессирование АГ увеличивает риски сердечно-сосудистых осложнений (РССО). Для количественной оценки сердечно-сосудистого риска в настоящее время используется комплексный подход, включающий несколько оценочных шкал, — SCORE, глобальную шкалу оценки 10-летнего РССО и их модификации [1].

Низкая концентрация L-гомоаргинина (гАрг) в плазме является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и общей смертности [2–4], а также прогрессирования

хронической болезни почек (ХБП) в различных популяциях [3, 5, 6].

Некоторые данные указывают на то, что гАрг при отдаленных многолетних прогнозах может превосходить натрийуретические пептиды, тропонины, С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, неоптерин, асимметричный и симметричный диметиларгинины [7]. В долгосрочных оценках уровни гАрг представляются более стабильными, чем уровни натрийуретических пептидов NT-proBNP, что неудивительно, потому что уровни гАрг не отражают немедленную реакцию, зависящую от нагрузки на сердечную мышцу, а скорее зависят от длительной настройки состояния энергетического метаболизма [8].

Понижение уровня гАрг в плазме менее 1,5 мкМ приводит к появлению статистически значимого риска острых ишемических событий с неблагоприятными исходами с встречаемостью в 25 %, а дальнейшее снижение гАрг ниже 0,84 мкМ удваивает этот риск [7–10]. Известно, что уровни гАрг в крови зависят от экспрессии белка аргинин: глицинами-динотрансферазы (АГАТ) в тканях [11, 12]. АГАТ является ключевым ферментом пути биосинтеза креатина. Таким образом, можно считать, что уровень гАрг в крови является показателем активности АГАТ в тканях. Этот показатель, относясь к индикаторам состояния энергетического метаболизма, позволяет интерпретировать нарушения метаболизма при АГ. Роль нарушений энергетического метаболизма при АГ демонстрируется в ряде исследований [13–16]. Связь возникновения АГ с дисфункцией митохондрий в нашей стране последовательно изучалась в работах Ю. В. Постнова [14]. Современные исследования указывают на то, что метаболические отклонения характерны уже для самых ранних стадий АГ, они отмечаются уже на стадии предгипертензии [17]. Полученные авторами результаты свидетельствуют о высокой распространенности предгипертензии в различных регионах российской популяции и ассоциации метаболических отклонений с трансформацией оптимального артериального давления в предгипертензию, что подчеркивает важность своевременной диагностики и коррекции метаболических факторов РССО.

Диагностическое значение уровня гАрг в крови при АГ с поражением различных органов-мишеней изучено недостаточно. В настоящее время констатировать отклонения от нормы тех или иных показателей недостаточно, — благодаря развитию методов клинической биохимии существует возможность предложить конкретные метаболические прогностические критерии и оценить их критические уровни. Для оценки гАрг как диагностического показателя требуются лабораторные количественные характеристики уровней “Cut Off” и сопоставление нового маркера с другими диагностическими критериями нарушения метаболизма в тканях при АГ.

Цель исследования заключалась в определении и сравнительном анализе уровней гАрг в качестве дополнительного объективного лабораторного показателя РССО у пациентов — мужчин и женщин с АГ.

Материалы и методы

Сбор клинического материала проходил с апреля по май 2018 года на базе клиник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. В исследование включены образцы крови от 60 паци-

ентов с АГ, находившихся на стационарном лечении в клиниках терапевтического профиля. Критерием включения в исследование было наличие АГ (МКБ 10 I10/ I11/ I12/ I13) с РССО от 2 до 4: умеренный ($n = 12$) / высокий ($n = 16$) / очень высокий ($n = 32$). При оценке степени риска руководствовались клиническими рекомендациями [1], в соответствии с которыми у пациентов без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и сахарного диабета (СД) используется шкала SCORE. При наличии же документированных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП 3–5-й стадий и/или СД используется глобальная шкала 10-летнего РССО, в которую шкала SCORE входит как составная часть. Критериями исключения были: наличие заболеваний печени, онкогематологических и других онкопролиферативных заболеваний, острых воспалительных процессов, а также состояние беременности. Демографические данные, факторы риска, сведения о коморбидности и фоновой терапии представлены в таблице 1.

Материал для исследования — плазма крови, взятой утром натощак из кубитальной вены в вакутейнеры с гепарином в качестве антикоагулянта. Отделение форменных элементов крови путем центрифугирования (580 g, 15 минут) проводили в течение 1 часа после взятия крови. Образцы плазмы до анализа хранили аликвотами по 1,0 мл при температуре -80°C . Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных. Протокол исследования в соответствии с принципами Хельсинкской декларации был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Основные биохимические показатели определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с помощью стандартных наборов фирмы Roche для биохимического анализатора Cobas Integra 400 Plus (Швейцария). Определение концентрации общего холестерина проводили с использованием наборов реактивов фирмы Abbott Clinical Chemistry. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали на основе показателя креатинина с использованием формулы СКД-EPI. Концентрацию общего гомоцистеина в плазме осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), как описано нами ранее [18–19]. Концентрацию гАрг определяли методом ВЭЖХ по разработанному нами методу [20].

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0. Степень соответствия распределения данных нормальному распределению оценивали с помо-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (n = 60)

Показатель		Мужчины (n = 17)	Женщины (n = 43)	p-значение
Демография и факторы риска				
Возраст, годы		60 (40–68)	64 (46–74)	0,15
Курение: да/нет		47 % / 53 %	21 % / 79 %	0,007
НТГ/СД		6 % / 24 %	16 % / 28 %	0,73
ИМТ, кг/м²		23,9 (20,5–27,3)	26,2 (22,7–29,9)	0,12
ОИМ в анамнезе		18 %	2 %	0,033
ОНМК в анамнезе		18 %	5 %	0,10
САД, мм рт. ст.	Офисное, на фоне терапии	135 (125–155)	130 (128–140)	0,65
ДАД, мм рт. ст.		80 (80–90)	80 (80–90)	0,92
ТМЖП, мм	По данным ЭхоКГ	14,9 (11,5–16,5)	10,0 (8,7–11,0)	0,004
ИМЖП/ЗС		1,06 (1,03–1,10)	1,07 (1,02–1,14)	0,88
ИММЛЖ, г/м²		142 (112–187)	89 (79–107)	0,042
Коморбидность				
ХБП, всего		65 %	42 %	0,11
В том числе по стадиям: 1–2		18 %	12 %	0,54
3		18 %	12 %	0,54
4		6 %	7 %	0,88
5		24 %	9 %	0,14
ИБС		47 %	16 %	0,014
Хронические заболевания ЖКТ		35 %	33 %	0,96
Заболевания органов дыхания		12 %	7 %	0,54
Системные заболевания соединительной ткани		6 %	12 %	0,50
Заболевания щитовидной железы		6 %	14 %	0,38
Фоновая терапия				
Антигипертензивная		100 %		
Гиполипидемическая*		20 %		
Иммуносупрессивная		8 %		
Антибактериальная		8 %		
Глюкокортикостероиды пероральные		20 %		
НПВС		8 %		
Сахароснижающие препараты и инсулин		20 %		
Антитиреоидные препараты		8 %		

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ИМЖП/ЗС — индекс соотношения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЭхоКГ — эхокардиография; * — гиполипидемическая терапия проводилась в подгруппе с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). Значимость различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни (количественные данные) и хи-квадрата Пирсона (категориальные данные).

щью критериев Шапиро–Вилка и Колмогорова–Смирнова. Распределение большинства переменных отличалось от нормального, поэтому данные в таблицах и в тексте представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1–Q3), ес-

ли не указано иначе. Для оценки межгрупповых различий в двух и трех независимых выборках использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса соответственно. В случае категориальных данных различия оце-

нивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера. Оценку взаимосвязи между показателями проводили с применением корреляционных коэффициентов Спирмена (ранговом) или Пирсона (если данные имели нормальное распределение). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05, а значение $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию. Построение ROC-кривых и их анализ проведены с помощью соответствующего модуля пакета программ MedCalc 15.8 в соответствии с рекомендациями [21]. Для создания прогностической модели «здоровый/больной» были сформированы две группы: основная — вышеописанные пациенты с АГ и РССО 2–4 ($n = 60$) и группа сравнения — регулярные доноры сопоставимого возраста (30–61 лет, РССО 0–1, $n = 30$) с систолическим артериальным давлением 115 (105–130) и диастолическим артериальным давлением 75 (70–80) мм рт. ст. Критериями включения в группу сравнения были: удовлетворительное самочувствие, нормальное артериальное давление, отсутствие хронических заболеваний в анамнезе, а также признаков острого воспалительного процесса. Все пациенты и доноры давали письменное согласие на анонимное использование получаемых лабораторных данных.

Результаты

Обращает на себя внимание существенно пониженный уровень гАрг у пациентов — 1,29 (0,95–1,80) мкМ в сравнении с данными для здоровых лиц группы сравнения — 2,3 (1,8–3,1) мкМ ($p = 0,00008$). При рассмотрении уровней гАрг в подгруппах мужчин и женщин обнаружены несколько более высокие значения у женщин: мужчины — 1,10 (0,83–1,42), женщины — 1,39 (0,98–2,08) мкМ ($p = 0,08$). В обеих подгруппах уровни гАрг были значительно ниже, чем в соответствующих подгруппах сравнения. Эхокардиографические показатели гипертрофии левого желудочка были значительно более выражены у мужчин, чем у женщин (табл. 1). Выявлены отрицательные корреляции показателя гАрг с указанными эхокардиографическими показателями: с толщиной межжелудочковой перегородки ($R_s = -0,42$, $p = 0,031$) и отношением межжелудочковой перегородки к задней стенке ($R_s = -0,37$, $p = 0,049$). Распределение клинико-лабораторных показателей в зависимости от группы РССО приведено в таблице 2. По данным этой таблицы видно, что сформировавшиеся подгруппы не имели существенных различий по возрасту (табл. 2А); также не было существенных различий по соотношению мужчины/женщины и по таким факторам риска, как ин-

декс массы тела и курение. Подгруппа пациентов с РССО 4 характеризовалась большей частотой СД ($p = 0,039$) и ХБП 3–5-й стадий ($p = 0,042$). Также в этой подгруппе чаще применялась гипопиридемияческая терапия, что отразилось в виде пониженного уровня холестерина в сравнении с другими подгруппами (табл. 2Б). Использованные нами лабораторные критерии обнаруживают различия по факторам воспаления (скорость оседания эритроцитов, фибриноген), уровню мочевины (табл. 2Б). Наибольшие отклонения перечисленных показателей от референтных значений отмечены в подгруппе с РССО 4. Кроме того, по мере увеличения степени риска возрастает концентрация оГци ($p = 0,043$) и понижается уровень гАрг ($p = 0,042$, табл. 2Б). Учитывая обнаруженные закономерности, были проанализированы уровни гАрг среди пациентов с РССО 4 с наличием СД (1,34 (0,93–1,68) мкМ, $n = 13$) и его отсутствием (1,01 (0,69–1,53) мкМ, $n = 19$), однако различия между этими подгруппами оказались незначимыми ($p = 0,27$).

Уровень гАрг для оценки прогрессирования АГ был проанализирован в прогностической модели «здоровый/больной» с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) и 95-процентный доверительный интервал составили 0,860 (0,787–0,933). Высокий уровень значимости ($p < 0,001$) превышения этой площади над значением нулевой гипотезы позволяет оценить качество данной модели как «очень хорошее» [21]. Порог отсечения (точка “Cut off”) на основе величины индекса J составил $\leq 1,69$ мкМ гАрг при чувствительности 72,0 % и специфичности 93,3 % (рис. 1А). ROC-анализ, проведенный в подгруппах мужчин и женщин, позволил установить пороговые значения гАрг $\leq 1,69$ мкМ для мужчин и $\leq 1,69$ мкМ для женщин (рис. 1Б и 1В). Диагностические возможности этого показателя представляются надежными у мужчин (чувствительность 94 %, специфичность 93 %) и в меньшей степени у женщин (чувствительность 62 %, специфичность 93 %) при использовании указанных выше пороговых значений. Проведен анализ случаев ($n = 18$), когда уровень гАрг у пациентов превышал пороговое значение — 1,69 мкМ. Оказалось, что это пациентки со склонностью к ожирению. У 13 из них индекс массы тела был выше 30 кг/м^2 . Что касается связи уровня гАрг и функции почек, обнаружено, что 14 пациентов с высокими РССО и достаточной СКФ $> 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ характеризовались уровнем гАрг меньше 1,69 мкМ. В целом, в соответствии с полученными данными, РССО оценивался как «очень высокий» у 71 % пациентов в подгруппе с уровнем гАрг менее 1,69 мкМ.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель (референтный интервал)	РССО 2 (n = 12) (умеренный)	РССО 3 (n = 16) (высокий)	РССО 4 (n = 32) (очень высокий)	p-значение
А. Состав групп и маркеры воспаления				
Возраст, годы	50 (35–60)	56 (43–72)	67 (50–72)	0,12
Мужчины/женщины	3/9	3/13	11/21	0,51
СД, n (%)	1 (8,3)	2 (12,5)	13 (40,6)	0,039
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–8,8)	5,5 (4,5–9,4)	6,2 (5,4–7,2)	6,6 (4,8–8,7)	0,64
СОЭ, мм/ч (1–10)	18 (7–24)	17 (10–35)	29 (19–42)	0,0498
СРБ, мг/л (0,1–8,2)	11,7 (0,3–22,5)	2,0 (1,5–8,4)	8,3 (1,5–29,0)	0,32
Фибриноген, г/л (1,8–3,5)	2,9 (2,5–3,9)	3,8 (2,8–4,4)	4,2 (3,4–4,6)	0,039
Б. Метаболические отклонения				
гАрг, мкМ ($> 1,80$ [10])	1,59 (1,22–2,11)*	1,42 (0,94–2,13)	1,07 (0,81–1,59)*	0,042
Креатинин, мМ (0,053–0,115)	0,069 (0,054–0,093)	0,080 (0,072–0,109)	0,087 (0,063–0,225)	0,24
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (> 90)	86,2 (73,7–116,5)	70,7 (51,6–77,9)	57,6 (20,2–90,1)	0,087
Мочевина, мМ (2,5–7,3)	4,5 (4,0–5,3)	6,0 (4,4–8,3)	9,3 (5,6–19,7)	0,018
МК, мкМ (155–428)	295 (211–360)	380 (277–457)	419 (304–490)	0,11
Белок плазмы, г/л (65–85)	71 (64–74)	69 (65–73)	69 (63–73)	0,78
Глюкоза, мМ (3,9–6,1)	4,8 (4,7–5,2)	5,3 (4,9–5,6)	5,5 (4,8–6,5)	0,081
ОХС, мМ (3,1–5,2)	5,1 (4,7–5,6)	5,7 (4,7–6,8)	4,5 (3,6–5,5)	0,033
оГци, мкМ ($< 10,9$)	7,4 (6,2–12,7)	13,4 (8,1–17,8)	14,1 (11,1–22,5)	0,043

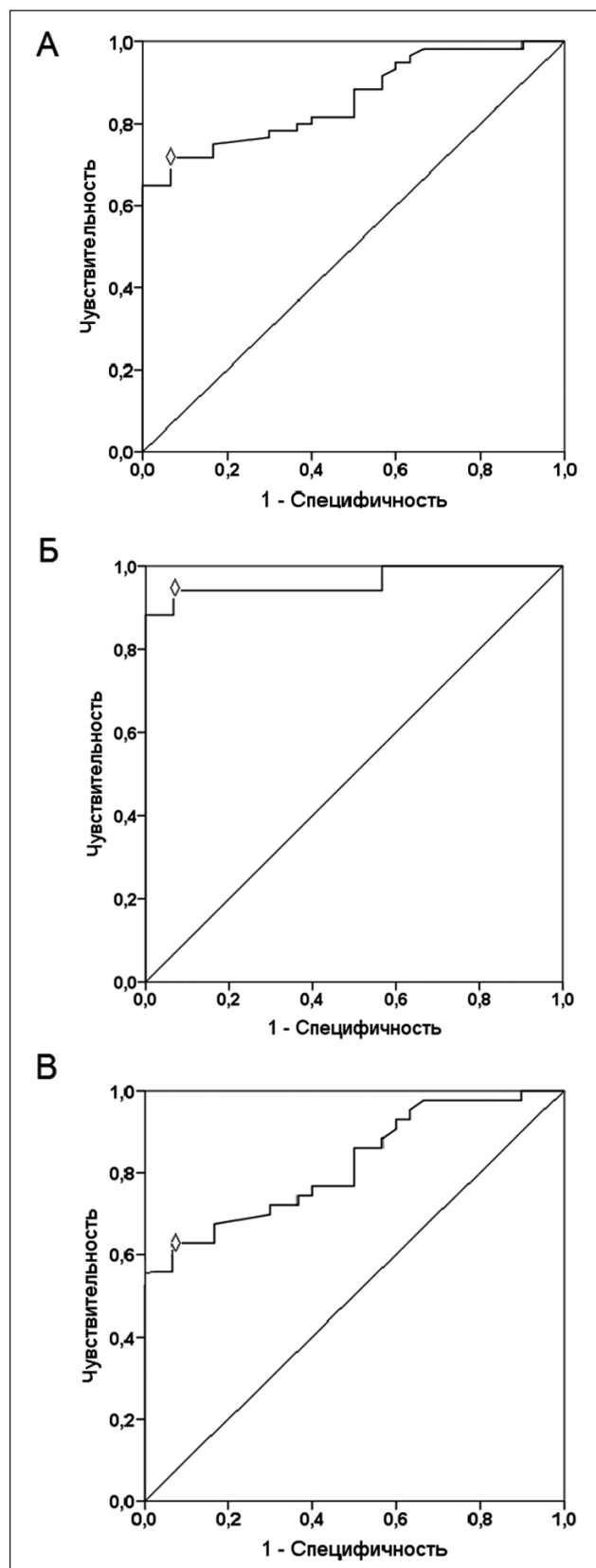
Примечание: РССО — риск сердечно-сосудистых осложнений; СД — сахарный диабет; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; гАрг — гомоаргинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МК — мочевая кислота; ОХС — общий холестерин; оГци — общий гомоцистеин; * — достоверное различие ($p = 0,013$) при попарном сравнении подгрупп риска сердечно-сосудистых осложнений 2 и риска сердечно-сосудистых осложнений 4 методом Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Значимость различий определяли методом Краскела–Уоллиса (количественные данные) и точного критерия Фишера (категориальные данные).

Обсуждение

В настоящем исследовании рассматривается значение лабораторно-диагностической оценки гАрг в качестве показателя сохраняющихся РССО у пациентов АГ с корректированными терапией и приближенными к референтным уровням показателями липидного обмена, функции почек и на фоне антигипертензивной терапии в подгруппах мужчин и женщин. Как показано в данной работе, в обеих подгруппах пациентов сохраняются признаки длительного течения АГ, в том числе в виде показателей гипертрофии левого желудочка. Эти показатели гипертрофии характеризуются отрицательными взаимосвязями с уровнем гАрг в крови. В работах, опубликованных к настоящему времени, включающих масштабные европейские исследования, подтверждается диагностическое и прогностическое значение пониженного уровня гАрг при рассмотрении рисков развития нарушений ритма сердца, возникновения инфаркта и инсульта у лиц как молодого, так и старшего возраста [8]. В условиях АГ, в особенности при снижении функции почек,

происходит торможение аэробного окисления и наблюдаются ограничения для энергоемких процессов, проявляющиеся в понижении уровня гАрг $< 1,5$ – $1,8$ мкМ [22]. В настоящем исследовании критический уровень понижения гАрг (значение “Cut off” при оптимальных чувствительности и специфичности согласно ROC-анализу) у всех пациентов составил $1,69$ мкМ. При этом в отношении подгруппы пациентов было отмечено отсутствие влияния фактора риска ожирения на понижение уровня гАрг. Поэтому требуются дальнейшие исследования связи ожирения и образования гАрг у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с привлечением еще больших когорт пациентов. Что касается чувствительности и специфичности гАрг-теста, то данное исследование имеет лимитирование объемом выборки 60 пациентов. Как известно, основным местом синтеза гАрг в реакции, катализируемой АГАТ, являются почечные ткани, но также некоторая экспрессия этого белка отмечается в других тканях [23, 24]. Требуется дальнейшее изучение пациентов с АГ без и с нарушениями функции почек в отдель-

Рисунок 1. ROC-кривые уровня L-гомоаргинина плазмы крови в прогностической модели «здоровый/больной артериальной гипертензией»



Примечание: отмеченная точка J, соответствующая наибольшей дистанции от биссектрисы до кривой, определяет значение “Cut off” уровня гомоаргинина. А — группа пациентов в целом; Б — мужчины; В — женщины.

ности для мужчин и женщин, поскольку биосинтез креатина у них протекает с разной скоростью. Отметим также, что данное исследование ограничено возрастной группой пациентов 40–70 лет.

Следует учитывать, что экспрессия АГАТ в тканях и место биосинтеза гАрг при патологических состояниях до настоящего времени остаются неизученными. В подгруппе с РССО 4 пониженный уровень гАрг встречается одинаково часто у пациентов с СД и без него. Это указывает на возможность угнетения реакции, катализируемой АГАТ, при различных нарушениях энергетического метаболизма. По-видимому, при прогрессировании АГ в различных условиях возникает снижение экспрессии гена и белка АГАТ и одновременно, в зависимости от индивидуальных особенностей организма, — постепенное замещение способности к биосинтезу АГАТ в других тканях, в дополнение к почкам. В данной работе показано, что у женщин повышенный биосинтез гАрг может быть связан с жировой тканью. Принято считать, что в организме человека ключевая реакция цепи биосинтеза креатина, в которой образуется также и гАрг, локализована преимущественно в тканях почек. Нами обнаружено, что 14 пациентов с высокими РССО и достаточной СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² характеризовались низким уровнем гАрг, меньше 1,69 мкМ. Это указывает на возможность нарушения энергетического метаболизма при АГ в условиях сохранившейся экскреторной функции почек. Можно предположить, что прогрессирование АГ может также зависеть от отрицательных сдвигов энергетического метаболизма во внепочечных тканях.

Образовавшийся в организме человека гАрг в основном не потребляется в метаболических путях, а подлежит экскреции, в отличие от образовавшейся в том же метаболическом пути предшественника креатина — гуанидинуксусной кислоты. Важно отметить, что у пациентов с ухудшением экскреторной функции почек уровни гАрг, в отличие от других производных аргинина (асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин), не возрастают, а снижаются [5]. Известно также, что благодаря достаточному уровню гАрг в тканях и, соответственно, в эндотелии может достигаться угнетение аргиназ, конкурирующих за аргинин с эндотелиальной NO-синтазой [25]. Показано, что у большинства пациентов пониженный уровень гАрг связан с показателями гипертрофии левого желудочка.

Нарушения энергетического метаболизма в различных тканях неизбежно затрагивают и нервную систему, что вызывает усиление вазоконстрикторной нисходящей иннервации за счет ответной реакции

клеток сосудодвигательного центра [26]. Митохондриальная дисфункция и другие метаболические процессы в нервных тканях повышают интегральный уровень возбуждения. В частности, этот механизм может быть связан с метаболизмом астроцитов, которые подготавливают подходящую для нейронов метаболическую среду. Астроциты быстро реагируют на снижение перфузии головного мозга, предотвращая повышение симпатической активности, то есть частоты сердечных сокращений и АД [27]. Возможно, что для этого сигнал может быть опосредован в клетке митохондриальной NO-синтазой [28]. Пониженное содержание гАрг в общем кровотоке отмечено нами ранее при исследовании пациентов с патологией выходного тракта левого желудочка и у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе перед оперативным вмешательством по поводу реваскуляризации миокарда [29–31]. Таким образом, неэффективная энергетика может рассматриваться в качестве одного из фундаментальных метаболических факторов возрастной склонности организма к развитию АГ. Снижение показателя уровня гАрг в крови пациентов с АГ и высоким РССО отражает торможение ключевой реакции биосинтеза креатина в различных тканях.

Выводы

Таким образом, нами обнаружено значительное снижение гАрг у пациентов с АГ, ассоциированное с РССО. Степень РССО нарастает при уровне гАрг 1,69 мкМ и ниже. Следует отметить, что у женщин относительно более высокий уровень гАрг может быть связан со способностью жировой ткани обеспечивать его биосинтез. Уровень гАрг в плазме характеризует уровень экспрессии и ферментативной активности белка АГАТ в различных тканях, что обеспечивает этому показателю роль интегрального лабораторного показателя, повышающего надежность оценки РССО. Это представляется важным, так как до настоящего времени лабораторные маркеры для характеристики РССО не удовлетворяют требованиям специфичности и чувствительности. В связи с этим требуются дальнейшие исследования прогностического и диагностического значения гАрг.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания. / The study was conducted within the framework of the Governmental Task.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020. ID: KP62, приказ № 323-ФЗ 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687> [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines “Arterial hypertension in adults”. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. ID: KR 62, order No. 323-FZ 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>. In Russian].
2. Atzler D, Gore MO, Ayers CR, Choe CU, Böger RH, de Lemos JA et al. Homoarginine and cardiovascular outcome in the population-based Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2501–2507. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304398
3. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Kleber ME et al. Homoarginine, cardiovascular risk, and mortality. *Circulation.* 2010;122(10):967–975. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.908988
4. Schwedhelm E, Song RJ, Vasan RS, van den Heuvel ER, Hannemann J, Xanthakis V et al. Association of lower plasma homoarginine concentrations with greater risk of all-cause mortality in the community: the Framingham offspring study. *J Clin Med.* 2020;9(6):2016. doi:10.3390/jcm9062016
5. Drechsler C, Kollerits B, Meinitzer A, März W, Ritz E, König P et al. Homoarginine and progression of chronic kidney disease: results from the mild to moderate kidney disease study. *PLoS One.* 2013;8(5):e63560. doi:10.1371/journal.pone.0063560
6. Ravani P, Maas R, Malberti F, Pecchini P, Mieth M, Quinn R et al. Homoarginine and mortality in pre-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. *PLoS One.* 2013;8(9):e72694. doi:10.1371/journal.pone.0072694
7. März W, Meinitzer A, Drechsler C, Pilz S, Krane V, Wanner C. Homoarginine as a biomarker for the risk of mortality. *Patent US 9,506,909 B2*; 2016.
8. Raedle-Hurst T, Mueller M, Meinitzer A, März W, Dschietzig T. Homoarginine — a prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One.* 2017;12(9):e0184333. doi:10.1371/journal.pone.0184333
9. Pilz S, Meinitzer A, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Krane V et al. Low homoarginine concentration is a novel risk factor for heart disease. *Heart.* 2011;97(15):1222–1227. doi:10.1136/hrt.2010.220731
10. Atzler D, Appelbaum S, Cordts K, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T et al. Reference intervals of plasma homoarginine from the German Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(7):1231–1237. doi:10.1515/cclm-2015-0785
11. Choe CU, Atzler D, Wild PS, Carter AM, Boger RH, Ojeda F et al. Homoarginine levels are regulated by L-arginine: glycine amidinotransferase and affect stroke outcome: results from human and murine studies. *Circulation.* 2013;128(13):1451–1461. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000580
12. Jensen M, Müller C, Choe CU, Schwedhelm E, Zeller T. Analysis of L-arginine: glycine amidinotransferase, creatine- and homoarginine-dependent gene regulation in the murine heart. *Sci Rep.* 2020;10(1):4821. doi:10.1038/s41598-020-61638-3
13. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a metabolic disorder and the novel role of the gut. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5
14. Постнов Ю. В., Орлов С. Н., Будников Е. Ю., Дорошук А. Д., Постнов А. Ю. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология.* 2008;48(8):49–59. [Postnov YuV, Orlov SN, Budnikov EY, Domschuk AD, Postnov AYU. Mitochondrial energy conversion disturbance

with decrease in atp production as a source of systemic arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2008;48(8):49–59. In Russian].

15. Ribes A, Pajares S, Arias A, García-Villoria J. Creatine as biomarker. In: Preedy V, Patel V (eds). *General methods in biomarker research and their applications*. Springer, Dordrecht; 2014. P. 1–23. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7740-8_39-1

16. Буйкин С. В., Голубенко М. В., Пузырев В. П. Участие «митохондриальных генов» в формировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии. *Молекулярная биология*. 2010;44(1):28–32. [Buikin SV, Golubenkov MV, Puzyrev VP. Genes for mitochondria in arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology*. 2010;44(1):28–32. In Russian].

17. Ерина А. М., Ротарь О. П., Орлов А. В., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 [Erina AM, Rotar OP, Orlov AV, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(3):243–252. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252. In Russian].

18. Жлоба А. А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;26(1):49–60. [Zhloba AA. Laboratory diagnosis of hyperhomocysteinemia. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2009;26(1):49–60. In Russian].

19. Zhloba AA, Subbotina TF. Homocysteinylolation score of high molecular weight plasma proteins. *Amino Acids*. 2014;46(4):893–9. doi: 10.1007/s00726-013-1652-4.

20. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Шипаева К. А. Способ определения содержания гомоаргинина в плазме крови и других биологических жидкостях человека. Патент РФ. № 2609873; 2017. [Zhloba AA, Subbotina TF, Shipaeva KA. The way for determining the content of homoarginine in blood plasma and other biological fluids of human. Patent RF N2609873; 2017. In Russian].

21. Кореновский Ю. В., Кудинов А. В., Сузопов Е. В., Поповцева А. В. Сравнение компьютерных программ для проведения описательной статистики и ROC-анализа. *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(3):40–44. [Korenovsky YuV, Kudinov AV, Suzopov EV, Popovtseva AV. Comparison of computer programs for descriptive statistics and ROC-analysis. *Medsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2016;15(3):40–44. In Russian].

22. Niekamp C, Atzler D, Ojeda FM, Sinning CR, Lackner KJ, Böger RH et al. Cross-sectional associations between homoarginine, intermediate phenotypes, and atrial fibrillation in the community — The Gutenberg Health Study. *Biomolecules*. 2018;8(3):86. doi:10.3390/biom8030086

23. Van Pilsum JF, Stephens GC, Taylor D. Distribution of creatine, guanidinoacetate and enzymes for their biosynthesis in the animal kingdom. Implications for phylogeny. *Biochem J*. 1972;126(2):325–345.

24. Cullen ME, Yuen AH, Felkin LE, Smolenski RT, Hall JL, Grindle S et al. Myocardial expression of the arginine: glycine: amidinotransferase gene is elevated in heart failure and normalized after recovery: potential implications for local creatine synthesis. *Circulation*. 2006;114(1Suppl):16–20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000448

25. Tommasi S, Elliot DJ, Da Boit M, Gray SR, Lewis BC, Mangoni AA. Homoarginine and inhibition of human arginase activity: kinetic characterization and biological relevance. *Sci Rep*. 2018;8(1):3697. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22099-x>

26. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф. Оценка гомоаргинина и фолиевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(8):474–

81. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-8-474-481. [Zhloba AA, Subbotina TF. The evaluation of homoarginine and folic acid in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(8):474–81. In Russian].

27. Marina N, Christie IN, Korsak A, Doronin M, Brazhe A, Hosford PS et al. Astrocytes monitor cerebral perfusion and control systemic circulation to maintain brain blood flow. *Nat Commun*. 2020;11(1):131. doi:10.1038/s41467-019-13956-y

28. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscari A. The putative role of mitochondrial dysfunction in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29(7):427–434. doi:10.1080/10641960701613852

29. Гаврилюк Н. Д., Субботина Т. Ф., Дружкова Т. А., Иртыга О. Б., Жлоба А. А., Алексеевская Е. С. И др. Клиническое значение исследования гомоаргинина у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и аортальным стенозом. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):403–11. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-403-411. [Gavriliuk ND, Subbotina TF, Druzhkova TA, Irtyuga OB, Zhloba AA, Alekseevskaya ES et al. Clinical significance of homoarginine level in patients with ascending aortic aneurysm and aortic stenosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):403–411. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-403-411. In Russian].

30. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С., Полушин Ю. С. Уровень гомоаргинина и баланс метионин-гомоцистеин у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(9):516–24. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-9-516-524. [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS, Polushin Yu S. Homoarginine level and methionine-homocysteine balance in patients with ischemic heart disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(9):516–24. In Russian].

31. Жлоба А. А., Субботина Т. Ф., Молчан Н. С. Значение определения уровня гомоаргинина (гArg) у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях реваскуляризации миокарда. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(5):281–6. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-5-281-286. [Zhloba AA, Subbotina TF, Molchan NS. The value of detection of homoarginin level in patients with ischemic heart disease under operations of myocardium revascularization. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(5):281–6. In Russian].

Информация об авторах

Жлоба Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0605–7617, e-mail: zhlobaaa@ispgbmu.ru;

Субботина Татьяна Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории биохимического мониторинга отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2278–8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Тишков Артем Валерьевич — кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: artem.tishkov@gmail.com;

Рейпольская Татьяна Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории аналитических методов отдела биохимии Научно-образовательного института биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: 23091991tink@mail.ru.

Author information

Aleksandr A. Zhloba, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0003-0605-7617, e-mail: zhloba@mail.spbnit.ru;

Tatiana F. Subbotina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Biochemical Monitoring, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-2278-8391, e-mail: subbotina2002@mail.ru;

Artem V. Tishkov, PhD, Associate Professor, Head, Department of Physics, Mathematics and Informatics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: artem.tishkov@gmail.com;

Tatiana Yu. Reypolskaya, Junior Researcher, Laboratory of Analytical Methods, Biochemistry Department, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, e-mail: 23091991tink@mail.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005

Когнитивные функции, качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии у северян с позиции МКФ

Е. Д. Яковчук¹, Г. О. Пенина²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Коми «Сыктывкарская городская поликлиника № 3», Сыктывкар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Яковчук Елена Дмитриевна,
ГБУЗ РК «Сыктывкарская городская
поликлиника № 3»,
ул. Коммунистическая, д. 41,
Сыктывкар, Россия, 167000.
E-mail: le-mur-ka@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
10.10.20 и принята к печати 29.03.21.

Резюме

Целью исследования был анализ когнитивных функций, эмоциональных нарушений, анализ качества жизни и использование «Международной классификации функционирования» (МКФ) для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии в Республике Коми. **Материалы и методы.** В медицинских учреждениях Республики Коми проведено обследование 126 человек (средний возраст — $65,8 \pm 10,1$ года; женщины составили 76 человек, 60,3 %, $p \leq 0,05$) с ДЭ II стадии. Проводился анализ жалоб и анамнеза, оценивался соматический и неврологический статус, изучались когнитивные функции, эмоциональный статус, сон. **Результаты.** Из 126 пациентов 44,5 % работающие (56 человек) ($p \leq 0,05$). Среди неработающих пациентов с установленной группой инвалидности 35,7 % (14,3 % инвалиды 2-й группы (10 человек), 21,4 % — инвалиды 3-й группы (15 человек), $p \leq 0,05$). Среди работающих 3 человека признаны инвалидами 3-й группы (5,3 %). Артериальная гипертензия I стадии была выявлена у 10,6 % обследованных пациентов, артериальная гипертензия II стадии — у 44,4 %, артериальная гипертензия III стадии — у 45 % ($p \leq 0,05$). В анамнезе у 27,8 % обследованных встречалась ишемическая болезнь сердца, у 7,2 % — инфаркт миокарда, 19,1 % пациентов переносили острое нарушение мозгового кровообращения, у 8,6 % — нарушения ритма сердца, у 15,8 % — гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий. При оценке функции памяти по МКФ отсутствие проблем не было выявлено ни у одного из тестируемых пациентов, чаще выявлялись легкие и умеренные проблемы с памятью, тяжелых и абсолютных проблем, а именно деменции, у пациентов выявлено не было. По домену «функция артериального давления» нарушение функции выявлено у всех обследуемых пациентов. По домену «функция кровеносных сосудов» нарушения выявлены у всех пациентов с ДЭ II стадии. Повседневная деятельность была снижена или на среднем уровне из-за нарушения физического состояния пациентов. По результату суммарной оценки состояния здоровья по шкале SF-36 физический и психический компонент здоровья страдал примерно с одинаковой частотой. **Выводы.** Таким образом, SF-36 (анкета оценки качества жизни) и МКФ (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья) дополняют друг друга, а когнитивные шкалы составляют основу для обследования пациентов с ДЭ и могут помочь сформулировать выводы

о нарушении функций по МКФ, и, опираясь на реабилитационные программы, помочь в коррекции когнитивного снижения, нарушения физического и эмоционального состояния при ДЭ.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, качество жизни, Международная классификация функционирования, Республика Коми, районы Крайнего Севера

Для цитирования: Яковчук Е. Д., Пенина Г. О. Когнитивные функции, качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии у северян с позиции МКФ. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):351–364. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-351-364

Cognitive functions, quality of life in patients with dyscirculatory (vascular) encephalopathy II stage in northerners from the position of ICF

E. D. Yakovchuk¹, G. O. Penina²

¹ Syktyvkar City Polyclinic № 3, Syktyvkar, Russia

² St Petersburg University for the Advancement of Medical Experts Training, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Elena D. Yakovchuk,
Syktyvkar City Polyclinic № 3,
41 Kommunisticheskaya street,
Syktyvkar, 167000 Russia.
E-mail: le-mur-ka@inbox.ru

Received 10 October 2020;
accepted 2 March 2021.

Abstract

Objective. The aim of the study was to analyze cognitive functions, emotional disorders, the quality of life with the application of the International Classification of Functioning (ICF) in patients with chronic cerebrovascular diseases, dyscirculatory (vascular) encephalopathy II stage in the Komi Republic. **Design and methods.** In the clinics of the Komi Republic, we examined 126 people (mean age — $65,8 \pm 10,1$ years; women comprised 76 participants, 60,3 %, $p \leq 0,05$) with dyscirculatory (vascular) encephalopathy. Complaints and anamnesis were analyzed, somatic and neurological status, cognitive functions, emotional status, and sleep were assessed. **Results.** Out of 126 patients, 44,5 % patients are employed (56 people). Among non-working patients with an established group of disability, 35,7 % (in 14,3 % disability 2nd degree (10 people), in 21,4 % — disability 3rd degree (15 people), $p \leq 0,05$). Among the workers, 3 people (5,3 %) had disability 3rd degree. Hypertension (HTN) I stage was detected in 10,6 %, HTN II stage — in 44,4 %, HTN III stage — in 45 % ($p \leq 0,05$); 27,8 % had history of ischemic heart disease, 7,2 % — myocardial infarction, 19,1 % — cerebrovascular accident, 8,6 % — heart rhythm disturbances, 15,8 % — significant stenosis of the brachiocephalic arteries. Based on memory function assessment by ICF, none demonstrated normal results. Mild cognitive impairment was usually found, and there was no case of dementia. Dysfunction in the domain of blood pressure function was found in all patients. The dysfunction of blood vessels was found in all patients with chronic cerebral ischemia II stage. Daily activities were reduced due to the physical dysfunction. According to the total assessment of health status by the SF-36 scale, the physical and mental components of health were similarly decreased. **Conclusions.** The SF-36 (questionnaire for assessing the quality of life) and ICF (International Classification of Functioning, Disabilities and Health) complement each other. Cognitive scales are the basic tools for examination of patients with chronic cerebral ischemia, making diagnosis according to ICF, and treating cognitive, physical and emotional disorders in dyscirculatory (vascular) encephalopathy.

Key words: dyscirculatory (vascular) encephalopathy, hypertension, cognitive impairment, quality of life, International Classification of Functioning, the Republic of Komi, the Regions of the Far North

For citation: Yakovchuk ED, Penina GO. Cognitive functions, quality of life in patients with dyscirculatory (vascular) encephalopathy II stage in northerners from the position of ICF. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(3):351–364. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-351-364

Введение

Цереброваскулярные заболевания прочно удерживают 1-е место среди заболеваний нервной системы, приводящих к стойкой утрате трудоспособности. В нашей стране смертность от различных форм сосудистой патологии головного мозга — одна из самых высоких в мире. По данным Института измерения и оценки здоровья, Россия в 2015 году занимала скромную 177-ю позицию из 194 стран мира, для которых были представлены оценки смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Стандартизованный коэффициент смертности от болезней системы кровообращения в России в 2015 году был в 4,8 раза выше, чем, к примеру, в Японии — стране с минимальным уровнем сердечно-сосудистой смертности в настоящее время. Наряду с высоким уровнем смертности от болезней системы кровообращения, они занимают еще и очень высокую долю в общей структуре смертности, формируя, наряду с внешними причинами смертности (травмами и отравлениями), основное бремя преждевременной смертности в России. Так, в 2015 году более половины всех смертей (50–55 %) в России и некоторых других странах Восточной Европы и Центральной Азии были от болезней системы кровообращения, в то время как в большинстве стран Запада с наиболее высокой продолжительностью жизни — около 30 % [1, 2]. Наряду с высокой смертностью социально значимыми являются и последствия цереброваскулярных заболеваний — развитие стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности, повторных нарушений мозгового кровообращения (НМК), сосудистой деменции и другого. В связи с постарением населения, а также увеличением числа лиц в популяции с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, значение сосудистой патологии мозга как медико-социальной проблемы растет с каждым годом [3]. Во всем мире наряду с цереброваскулярными заболеваниями прогрессирует и когнитивный дефицит, как следствие изменения возрастной структуры населения с увеличением в популяции доли пожилых и старых людей. Деменция и недементные когнитивные нарушения являются ведущими среди заболеваний головного мозга. По данным эпидемиологических европейских исследований, недементные когнитивные нарушения наблюдаются у 5–22 % населения старше 65 лет. Одна из причин когнитивного дефицита —

дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 35,6 млн больных деменцией. Предполагается увеличение числа таких пациентов почти в 2 раза к 2030 году (56,7 млн). Сосудистая деменция — вторая по частоте среди всех деменций [4, 5].

Конечно, снижение когнитивных функций сказывается на качестве жизни пациентов с ДЭ. Поэтому в последние годы особенно актуальными являются оценка и улучшение качества жизни пациентов, а также реабилитация пациентов, поскольку от качественной реабилитации пациента зависит интеграция его в общество и его дальнейшая жизнь в целом [6–9]. Реабилитация пациентов с ДЭ во многом отличается от реабилитации больных с острыми заболеваниями. В случаях острого поражения мозга (инсульт) разрушение мозгового вещества обычно заканчивается в первые дни, реже недели, а затем включаются репаративные процессы и механизмы нейропластичности. Последние, дополненные и усиленные реабилитационными мероприятиями, обеспечивают частичное или полное восстановление нарушенных функций. При хронических прогрессирующих заболеваниях мозга в результате лечебных и реабилитационных мероприятий можно ожидать лишь замедления (реже приостановления) прогрессирования патологического процесса или не столько регресса основного неврологического дефекта, сколько приспособления, адаптации к нему [10–14].

Широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация населения вследствие цереброваскулярных заболеваний ставят профилактику и лечение этих болезней, а также улучшение качества жизни пациентов в один ряд с самыми актуальными медико-социальными проблемами. Когнитивные функции также недостаточно изучены в районах Крайнего Севера, а именно — на территории Республики Коми.

Целью настоящего исследования было исследование когнитивных функций, эмоциональных нарушений, анализ качества жизни и использование «Международной классификации функционирования» (МКФ) для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, ДЭ II стадии в Республике Коми.

Материалы и методы

В неврологическом отделении ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», ГБУЗ РК «Республиканский госпиталь ветеранов и участников боевых действий», ГБУЗ РК «Эжвинская городская поликлиника», ГБУЗ РК «Сыктывкарская городская поликлиника № 3» было проведено обследование 126 человек с ДЭ II стадии. Рандомизация достигалась путем невозвратной выборки пациентов, находящихся на лечении в стационаре и поликлинике. Из исследования были исключены лица с тяжелой соматической отягощенностью, лица с нарушением сознания, грубым когнитивным дефицитом, препятствовавшим заполнению анкет. Проводился анализ жалоб и анамнеза, оценивались соматический и неврологический статус, изучались когнитивные функции с использованием MMSE (Mini Mental State Examination), методики «Таблицы Шульте», методики оценки кратковременной памяти А. Р. Лурия, шкалы общего клинического ухудшения, теста рисования часов, методики исключения лишнего, МоСа-тест. Для выявления и разграничения возможной мультиинфарктной деменции при болезни Альцгеймера или когнитивного дефекта при цереброваскулярной патологии использовалась шкала Хачинского. Скрининг когнитивного дефекта или деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур проводился по методике Frontal assessment battery (FAB). Эмоциональные нарушения оценивались при помощи шкалы тревоги Спилбергера–Ханина и опросника CES-D. Кроме того, оценивалось качество сна пациентов (Sleep quality scale, шкала сна ВОЗ, шкала субъективных характеристик сна). Оценку интенсивности головной боли проводили с помощью шкалы вербальных (словесных) оценок. Результаты клинического исследования фиксировались в протоколе с балльной оценкой неврологического и нейропсихологического статуса по шкалам GDS, MMSE и МоСа-тест. В нашем исследовании магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена всем пациентам на аппарате фирмы GENERAL ELECTRIC MEDICAL SYSTEMS Signa 1,5 T1 (США), использованы режимы T1, T2, FLAIR, диффузионно-взвешенное изображение. Ультразвуковая доплерография и эхокардиография проводились всем пациентам на аппарате Siemens Acuson S 2000 (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вычисления средней арифметической, стандартного отклонения, при оценке качественных признаков использовался непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона, оценка количественных признаков осуществлялась с помощью кри-

терия Манна–Уитни. Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде Windows 2007 с использованием программы BIOSTAT.

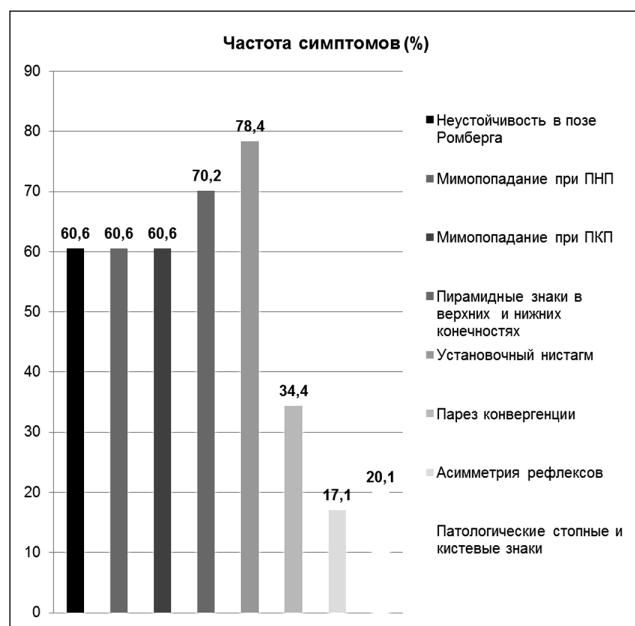
Результаты

За период наблюдения (май 2012 года — май 2018 года) нами были обследованы 126 пациентов в неврологическом отделении ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», ГБУЗ РК «Республиканский госпиталь ветеранов и участников боевых действий», ГБУЗ РК «Эжвинская городская поликлиника», ГБУЗ РК «Сыктывкарская городская поликлиника № 3». Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 10,1$ года. В группе преобладали женщины (76 человек, 60,3 %, $p \leq 0,0$). Средний возраст мужчин по данным исследования составил $66,3 \pm 10,3$ года, средний возраст женщин составил $64,2 \pm 10,6$ года, без значимых различий. Средняя продолжительность проживания исследуемых северян на территории республики Коми составила $57,2 \pm 14,7$ года. Из 126 пациентов 44,5 % работающие (56 человек), а 55,5 % — неработающие ($p \leq 0,05$). Среди неработающих — с установленной группой инвалидности 35,7 % пациентов (14,3 % — инвалиды 2-й группы (10 человек), 21,4 % — инвалиды 3-й группы (15 человек), $p \leq 0,05$). Среди работающих 3 человека признаны инвалидами 3-й группы (5,3 %). Артериальная гипертензия I стадии была выявлена у 10,6 % обследованных пациентов, артериальная гипертензия II стадии — у 44,4 %, артериальная гипертензия III стадии — у 45 % ($p \leq 0,05$). В анамнезе у 27,8 % обследованных имела место ишемическая болезнь сердца, у 7,2 % — инфаркт миокарда, 19,1 % пациентов переносили острое нарушение мозгового кровообращения, у 8,6 % — нарушения ритма сердца, у 15,8 % — гемодинамически значимый стеноз брахиоцефальных артерий, у 13,5 % пациентов выявлено ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), у 5,55 % пациентов выявлен избыток массы тела (индекс массы тела более 25 кг/м^2). Данные о фоновых заболеваниях обследуемых получены из амбулаторных карт.

Следует отметить, что неврологический дефицит в виде микроочаговой симптоматики встречался у всех пациентов, вошедших в исследование, а установленный диагноз был подтвержден необходимыми инструментальными, лабораторными, диагностическими, клинико-функциональными, нейровизуализационными и другими методами исследования, которые соответствовали утвержденным стандартам.

Симптомы, выявленные при неврологическом осмотре, представлены на рисунке 1. В неврологическом статусе преобладали установочный нистагм,

Рисунок 1. Частота симптомов, выявленных при неврологическом осмотре пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии



пирамидные знаки в верхних и нижних конечностях, вестибуло-мозжечковые расстройства, реже выявлялись парез конвергенции, патологические стопные и кистевые знаки, а также асимметрия рефлексов ($p \leq 0,05$). Для исследуемых пациентов были характерны следующие неврологические синдромы: у 70,2% пациентов был пирамидный синдром, у 60,6% пациентов встречался вестибуло-атактический синдром, у 5,5% пациентов выявлялся амиостатический синдром, синдром когнитивных нарушений выявлен у всех пациентов, синдром эмоционально-волевой неустойчивости выявлен у 89,6% пациентов.

Основные жалобы, которые предъявляли пациенты в исследуемой группе, представлены в таблице 1 ($p \leq 0,05$). Основной жалобой, которую предъявляли пациенты, была периодическая головная боль ($p \leq 0,05$), чаще — головная боль напряжения и реже — головная боль при гипертонической энцефалопатии, головная боль при гипертоническом кризе без ги-

пертонической энцефалопатии. По шкале вербальных (словесных) оценок головная боль расценена как слабая ($1,75 \pm 0,2$ балла).

Оценка когнитивных функций по скринговым шкалам представлена в таблице 2. Оценка психического статуса по методике MMSE в исследуемой группе выявила умеренные когнитивные нарушения. У 20,6% (26 человек) опрошенных пациентов по данной шкале когнитивные функции в пределах нормы (по шкале 29–30 баллов) — средний показатель — $29 \pm 1,2$ балла ($p \leq 0,05$). У 15,8% (20 человек) выявлены легкие когнитивные нарушения (по шкале 27–28 баллов), средний показатель составил $27 \pm 0,8$ балла ($p \leq 0,05$). У 63,6% (80 человек) пациентов в группе с ДЭ II стадии выявлены умеренные когнитивные нарушения (по шкале MMSE — 25–27 баллов), в среднем — $26 \pm 1,1$ балла ($p \leq 0,05$). Умеренные когнитивные нарушения выявлены по шкале MoCa, при этом следует отметить, что у 20,6% опрошенных не было выявлено снижение когнитивных функций ниже 26 баллов. При этом у этих же 20,6% опрошенных пациентов был высокий балл по шкале MMSE. У 79,4% обследуемых выявлено снижение ниже 26 баллов по шкале MoCa, но выше 23 баллов, что соответствует умеренному когнитивному снижению ($p \leq 0,05$). По тесту «батарея лобной дисфункции» выявлено умеренное снижение, при этом у 19,1% (24 человека) исследуемых пациентов выявлена умеренная лобная дисфункция (в среднем $13,1 \pm 0,8$ балла), а у 80,9% (102 человека) выявлена нормальная лобная функция (в среднем — $17,9 \pm 1,3$ балла). При этом у пациентов с умеренной лобной дисфункцией средний балл по шкале MMSE составил $27,6 \pm 1,5$. Шкала Хачинского позволяет предположить сосудистую природу выявленного когнитивного дефицита. По итогу «теста Шульте» показатели сначала уменьшаются к T2, а затем вновь возрастают к T5 ($p \leq 0,05$). Вработываемость и психическая устойчивость были средними. Тест оценки кратковременной памяти по А. Р. Лурия выявил снижение на первой минуте у 65,1% пациентов (82 человека), а на пятой

Таблица 1

ЧАСТОТА ЖАЛОБ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ ПАЦИЕНТАМИ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ II СТАДИИ

Жалоба	Частота (%)
Головная боль	80,8
Снижение памяти	73,7
Ощущение головокружения	73,7
Нарушение сна	68,7
Тревога	54,5
Шум в ушах	47,5
Чувство скованности в конечностях	25,3

**СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПО СКРИНИНГОВЫМ ШКАЛАМ
У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ II СТАДИИ**

Название шкалы		Среднее значение
MMSE		26,7 ± 1,6 балла
MoCa		26,7 ± 2,1 балла
Батарея «лобной дисфункции»		14,2 ± 1,7 балла
Шкала Хачинского		11 ± 0,7 балла
Тест Шульте	T1	70,4 ± 1,6 секунды
	T2	68,2 ± 1,6 секунды
	T3	69,2 ± 1,8 секунды
	T4	70,5 ± 1,6 секунды
	T5	70,6 ± 2,6 секунды
	Эффективность работы	66,3 ± 1,7 секунды
	Психическая устойчивость	1,0 ± 0,19 балла
Тест оценки кратковременной памяти по А. Р. Лурия	1-я минута	4,6 ± 0,4 слова
	5-я минута	4,1 ± 1,3 слова
Тест рисования часов		9,2 ± 0,6 балла
Методика исключения лишнего		198 ± 16,5 балла
Шкала общего клинического ухудшения		1,8 ± 0,2 балла

Примечания: MMSE (Mini Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса; MoCa (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская когнитивная шкала.

минуте — у 79,3 % пациентов (100 человек), $p \leq 0,05$. Тест рисования часов позволяет предположить наличие преимущественно подкорковых нарушений (незначительные неточности в расположении стрелок). Методика исключения лишнего выявила легкий когнитивный дефицит. По шкале общего клинического ухудшения (Global Deterioration Rating) полученные когнитивные нарушения оценены как очень мягкие когнитивные расстройства.

По опроснику ВОЗ на наличие инсомнии в среднем получен результат $17,5 \pm 0,6$ балла, что говорит о наличии нарушения сна (клинически значимой инсомнии) у северян с ДЭ в исследуемой группе. У 93 % исследуемых выявлена инсомния, у 7 % нарушений нет ($p \leq 0,05$). По шкале оценки качества сна пациенты набрали в среднем $16,4 \pm 0,3$ балла, что также свидетельствует об инсомнии. Оценка по шкале субъективных характеристик сна дала в среднем $15,6 \pm 1,3$ балла, что также свидетельствует об инсомнии.

Скрининговая оценка показателя депрессии по шкале CES-D выявила, что среднее его значение в группах находится на уровне легкого депрессивного снижения — $23,5 \pm 3,6$ балла, следует отметить, что тяжелое депрессивное снижение не встречалось у пациентов. При регистрации уровня личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилберга–Ханина получены следующие результаты: при тестировании ситуационной тревожности получено среднее значение $42,3 \pm 9,8$ балла. При тестировании личностной тревожности получено среднее значение

$42,8 \pm 2,4$ балла, без статистических различий между группами.

Детализация скрининговых шкал по оценке депрессивного снижения, а также тревожности представлена в таблице 3 ($p \leq 0,05$). Чаще депрессивное снижение не выявлялось, либо выявлялось легкое депрессивное снижение ($p \leq 0,05$). По шкале Спилберга–Ханина чаще выявлялись умеренная ситуационная тревожность и отсутствие личностной тревожности ($p \leq 0,05$ внутри групп).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника SF-36, который состоит из 8 пунктов. Результаты были разделены нами на 2 группы: первая группа от 0 до 60 % включает в себя низкий, пониженный и средний показатели качества жизни, вторая группа от 61 до 100% — повышенный и высокий показатели качества жизни. Средние результаты по пунктам данной шкалы представлены в таблице 4 ($p \leq 0,05$). В исследуемой группе «физическое функционирование» было на среднем уровне. Повседневная деятельность была на среднем уровне из-за физического состояния по пункту «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием». По пункту «интенсивность боли» у пациентов видим, что болевой синдром умеренно и значимо влиял на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения была средней и несколько сниженной по пункту опросника «общее состояние здоровья».

Таблица 3

**ЧАСТОТА ДЕПРЕССИВНОГО СНИЖЕНИЯ
И ТРЕВОЖНОСТИ ПО СКРИНИНГОВЫМ ШКАЛАМ**

Название шкалы и средние показатели (баллы)	Частота (%)
CES-D (отсутствие депрессивного снижения — $18 \pm 0,8$ балла)	49,2
CES-D (легкое депрессивное снижение — $23,2 \pm 0,7$ балла)	42,8
CES-D (умеренное депрессивное снижение — $25,3 \pm 1,2$ балла)	8
Шкала Спилбергера–Ханина (ситуационная тревожность в пределах нормы — $18 \pm 1,2$ балла)	18,3
Шкала Спилбергера–Ханина (низкая ситуационная тревожность — $28 \pm 6,9$ балла)	15
Шкала Спилбергера–Ханина (умеренная ситуационная тревожность — $40,7 \pm 4,2$ балла)	66,7
Шкала Спилбергера–Ханина (личностная тревожность в пределах нормы — $25 \pm 9,3$ балла)	43,6
Шкала Спилбергера–Ханина (низкий уровень личностной тревожности — $28 \pm 1,1$ балла)	10,4
Шкала Спилбергера–Ханина (умеренный уровень личностной тревожности — $42,4 \pm 4,3$ балла)	46

Таблица 4

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПО ПУНКТАМ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ SF-36

Название пунктов шкалы SF-36	Среднее значение
Физическое функционирование, %	$50,2 \pm 14,8$
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, %	$50,6 \pm 10,9$
Интенсивность боли, %	$44,4 \pm 21,4$
Общее состояние здоровья, %	$53,1 \pm 15,1$
Жизненная активность, %	$53,3 \pm 17,6$
Социальное функционирование, %	$59,6 \pm 19,7$
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, %	$45,4 \pm 7,9$
Психическое здоровье, %	$53,3 \pm 10,1$

Снижение «жизненной активности» было умеренным. У большинства пациентов в обследуемой группе ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния было средним или несколько сниженным. В обследуемой группе наблюдалось умеренное ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. В обследуемой группе «психическое здоровье» было на уровне среднего. Частота изменений по пунктам опросника SF-36 в 1-й и 2-й группе представлена на диаграмме 2 (рис. 2) ($p \leq 0,05$ между группами), а средние значения данных изменений (оценка пациентами различных сфер своей жизни и состояния здоровья) в группах представлены в таблице 5 ($p \leq 0,05$ между группами).

По результату суммарной оценки состояния здоровья по шкале SF-36 физический и психический компонент здоровья страдал примерно с одинаковой частотой, результаты тестирования по физическому компоненту здоровья среди пациентов с ДЭ II стадии составили $49,3 \pm 14,7\%$, по психическому компоненту здоровья — $52,3 \pm 10,8\%$, без значимых различий между группами.

Средние и пониженные показатели выявлены по всем пунктам опросника SF-36, но чаще пониженные и средние показатели качества жизни выявлены по следующим пунктам опросника SF-36: «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и физическим состоянием», «жизненная активность» (рис. 2). Повышенные и высокие показатели по данной методике выявлены чаще во второй группе по пункту «психическое здоровье» ($p \leq 0,05$ между группами).

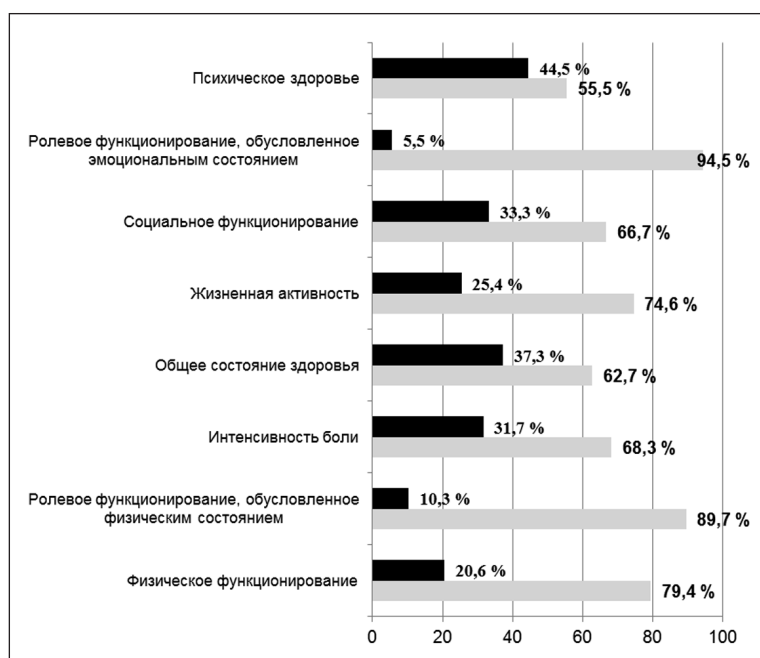
Наиболее высокие средние показатели достигнуты в группе 2 по пунктам «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «физическое функционирование», «психическое здоровье» SF-36 опросника ($p \leq 0,05$ между группами). В группе 1 наиболее низкие показатели достигнуты по пунктам «физическое функционирование», «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли», причем это были пациенты из группы лиц с установленной группой инвалидности ($p \leq 0,05$ между группами) (табл. 5).

Ограничение жизнедеятельности и здоровья в исследуемой группе пациентов оценено по МКФ. Мы использовали полную версию МКФ с четырьмя

СРЕДНЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПАЦИЕНТАМИ ПО ПУНКТАМ ОПРОСНИКА SF-36 В ГРУППЕ 1 И 2

Название пункта опросника SF-36	Группа 1	Группа 2
Физическое функционирование, %	25,6 ± 9,5	83,3 ± 12,2
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, %	26,2 ± 19,8	79 ± 6,2
Интенсивность боли, %	34,6 ± 8,4	72,8 ± 12,5
Общее состояние здоровья, %	44,2 ± 7,5	67,8 ± 9,6
Жизненная активность, %	37,3 ± 11,5	76,3 ± 6,5
Социальное функционирование, %	36,3 ± 13,9	77,8 ± 15
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, %	46,65 ± 12,25	88,8 ± 14,2
Психическое здоровье, %	45,3 ± 10,4	77,7 ± 11,4

Рисунок 2. Частота изменений в группе 1 (0–60 %, синий цвет) и 2 (61–100 %, красный цвет) по методике SF-6



уровнями детализации. Нарушение функций выявлено по следующим доменам: функция памяти, функция эмоций, вестибулярная функция равновесия, вестибулярная функция передвижения, головокружение, звон или шум в ушах, координация простых и сложных движений, функция боли, функция давления, функция кровеносных сосудов. При оценке функции памяти отсутствие проблем не выявлено ни у одного из тестируемых пациентов. Умеренные проблемы, а именно — умеренное когнитивное снижение, выявлены у 79,4 % опрошенных, у 20,6 % пациентов выявлены легкие проблемы, а именно незначительное, легкое снижение памяти. Тяжелых и абсолютных проблем, а именно деменции, у пациентов выявлено не было ($p \leq 0,05$). При оценке функции эмоций отсутствие проблем, а именно тревоги, депрессии, по скрининговым шкалам встречалось в группе у 13,6 % исследуемых, у 80,9 % обследуемых тревожное, депрессивное снижение было легким, по классификатору МКФ обозначалось как

легкие проблемы, у 5,5 % обследуемых уровень тревожного, депрессивного снижения был умеренным по классификатору МКФ ($p \leq 0,05$). У обследуемых не встречался высокий уровень личностной тревожности по шкалам (тяжелые проблемы по МКФ), абсолютных проблем в обследуемой группе выявлено не было. По МКФ выявлены нарушения по домену вестибулярная функция равновесия, вестибулярная функция передвижения, контроль простых и сложных произвольных движений, головокружение, звон или шум в ушах.

Вестибулярная функция равновесия и передвижения была в пределах физиологической нормы у 13,5 % пациентов, легкие вестибулярные нарушения равновесия и передвижения или подозрение на вестибулярные нарушения выявлены у 30,2 % (38 человек), остальные нарушения равновесия нужно отнести к домену «контроль простых и сложных произвольных движений». Нарушения контроля простых и сложных произвольных движений свя-

заны с нарушением корково-подкорковых взаимодействий. Нарушение контроля простых и сложных произвольных движений средней степени тяжести выявлены у 37,2 % (47 человек). А нарушения по данному домену тяжелой степени выявлены у 19,1 % пациентов (24 человека): это были пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($p \leq 0,05$). По домену «головокружение» не выявлено нарушений у 26,2 % пациентов (33 человека), легкие нарушения выявлены у 23,8 % пациентов (30 человек), умеренные нарушения — у 34,1 % пациентов (43 человека), тяжелые нарушения встречались у 15,9 % обследуемых (20 человек) ($p \leq 0,05$). Звон или шум в ушах не беспокоил 52,4 % (66 человек), легкие и умеренные нарушения были выявлены с равной частотой у 23,8 % обследуемых (30 человек) ($p \leq 0,05$). По домену «функция боли» у 12 % пациентов или не выявлено нарушений, или были незначительные жалобы на головные боли (в основном головная боль напряжения) до 1 балла по ВАШ. У 56,3 % пациентов выявлены легкие проблемы (незначительные, слабые, до 2–4 баллов по ВАШ, головная боль напряжения). У 31,7 % пациентов домен соответствует умеренным и тяжелым проблемам (головная боль, связанная с гипертоническим кризом без гипертонической энцефалопатии, и головная боль при гипертонической энцефалопатии), по шкале ВАШ — 5–7 баллов ($p \leq 0,05$). По домену «функция артериального давления» нарушение функции выявлено у всех обследуемых пациентов. Легкие проблемы выявлены у 10,6 % обследованных пациентов, а именно выставлен диагноз артериальная гипертензия I стадии. У 44,4 % пациентов выявлены умеренные проблемы (артериальная гипертензия II стадии). Артериальная гипертензия III стадии выявлена у 45 % (тяжелые проблемы по МКФ) ($p \leq 0,05$). По домену «функция кровеносных сосудов» нарушения выявлены у всех пациентов с ДЭ II стадии. Легкие проблемы (утолщение стенок артерий, стеноз от 0–24 %) выявлены у 54,2 %, умеренные проблемы (средние, значимые, стеноз от 25–49 %) выявлены у 30 % пациентов, у 15,8 % обследуемых выявлены тяжелые проблемы — гемодинамически значимый стеноз брахицефальных артерий (стеноз 50–90 %), $p \leq 0,05$. Среди пациентов в обследуемой группе абсолютных проблем (стеноз 91–100 %) выявлено не было.

По домену структуры было выявлено нарушение по 3 позициям — структура головного мозга, структура сердечно-сосудистой системы, желудочки сердца, изменения брахицефальных сосудов (структура головного мозга другая уточненная). У всех пациентов (100 %) по МРТ головного мозга выявлены нарушения по домену «структура головного

мозга» — наличие подкорковых очагов в головном мозге. Нарушения расценены как легкие, локализованные с обеих сторон в 45,2 % случаев (57 человек) и в 55,8 % (69 человек) случаев как умеренные. Наличие множественного очагового поражения головного мозга, в том числе лейкоареоза, лакунарных очагов, участков микрокровоизлияний ($p \leq 0,05$). У 31,7 % (40 человек) выявлены нарушения по типу легкой гидроцефалии, расширения боковых желудочков головного мозга до 13–15 мм с обеих сторон, у остальных 68,3 % пациентов данных изменений по МРТ головного мозга не было выявлено ($p \leq 0,05$). У 31,7 % (40 человек) выявлены нарушения по типу легкой атрофии вещества головного мозга, у остальных 68,3 % пациентов данных изменений не было выявлено ($p \leq 0,05$). У пациентов в обследуемой группе наблюдалась гипертрофия левого желудочка сердца в 69,8 % случаев (88 человек). У всех обследованных пациентов выявлены изменения брахиоцефальных артерий в 100 % случаев (обозначим этот домен как «структура головного мозга другая уточненная»). Степень стенозов была разбита по доменам процента стенозирования артерий: утолщение стенок артерий 0–24 % (легкие проблемы), средний, умеренный стеноз 25–49 % (умеренные проблемы), гемодинамически значимый стеноз 50–90 % (тяжелые проблемы). Абсолютных проблем (стенозов 91–100 %) в группе выявлено не было. Частота стенозов по данным доменам в процентах (%) представлена в таблице 6.

Чаще в исследуемой группе встречались односторонние легкие проблемы в виде утолщения стенок артерии ($p \leq 0,05$), гемодинамически незначимые ($p \leq 0,05$). Среди односторонних легких проблем превалировало утолщение подключичной артерии слева ($p \leq 0,05$), как и среди умеренных проблем ($p \leq 0,05$). Соотношение двусторонних умеренных стенозов общих сонных артерий и позвоночных артерий составило 1:1 без значимых различий. Среди тяжелых проблем превалировал в равной степени стеноз наружной сонной артерии справа и слева ($p \leq 0,05$ в сравнении с другими группами). Соотношение двусторонних тяжелых проблем общих сонных артерий и внутренних сонных артерий составило 2:1 ($p \leq 0,05$).

Активность и участие были представлены следующими доменами в исследовании: выполнение распорядка дня другое уточненное; способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками другая уточненная; ходьба; ходьба, передвижение и относящаяся к ним активность, другие уточненные и неуточненные; преодоление препятствий, передвижение вверх или вниз по поверхностям или объектам типа подножек, камней,

**ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДОМЕНУ «СТРУКТУРА ГОЛОВНОГО МОЗГА ДРУГАЯ УТОЧНЕННАЯ»
(СТЕНОЗЫ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ)**

Локализация стеноза	Частота утолщения стенок артерий (стенозов от 0–24 %)	Частота умеренных стенозов	Частота гемодинамически значимых стенозов
Внутренняя сонная артерия справа, %	14,5	0	0
Внутренняя сонная артерия слева, %	14,5	0	0
Подключичная артерия справа, %	20,3	0	0
Подключичная артерия слева, %	28,9	15,9	0
Общая сонная артерия справа, %	14,5	13,1	0
Общая сонная артерия слева, %	18,8	11,6	0
Позвоночная артерия слева, %	0	8,7	0
Позвоночная артерия справа, %	0	2,9	0
Двусторонние стенозы позвоночных артерий, %	0	7,95	0
Двусторонние стенозы общих сонных артерий, %	0	7,95	0
Наружная сонная артерия справа, %	0	0	21,7
Наружная сонная артерия слева, %	0	0	21,7
Двусторонний стеноз внутренней сонной артерии справа и слева, %	0	0	2,9
Двусторонний стеноз общей сонной артерии справа и слева, %	0	0	5,8

приставных лестниц, ступенек, бордюров или других объектов; бег, передвижение быстрыми шагами так, что обе ноги одновременно могут не касаться земли; мытье другое уточненное; одевание другое уточненное; выполнение работы по дому другое уточненное, общие и межличностные взаимодействия, другие уточненные и неуточненные.

Раздел «Общие задачи и требования» был представлен следующими доменами: выполнение распорядка дня другое уточненное; способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками другая уточненная. У 46 % (58 человек) выявлено легкое ограничение повседневной активности, при этом с помощью вспомогательных факторов окружающей среды, а также при помощи окружающих ограничений выявлено не было. У 54 % пациентов (68 человек) ограничения активности в повседневной жизни в связи с физическим состоянием не выявлено ($p \leq 0,05$).

По домену «способность справляться со стрессом и другими психологическими нагрузками другая уточненная» у 94,5 % пациентов (119 человек) выявлено умеренное нарушение до $46,65 \pm 12,25\%$. У 5,5 % пациентов (7 человек) способность справляться со стрессом была тяжелой, средний балл составил $88,8 \pm 14,2\%$ ($p \leq 0,05$). Присутствие родственников, а также такие факторы, как увеличение доходов, переезд в благоустроенную квартиру, облегчают способность справляться со стрессом с умеренно тяжелого до легкого уровня.

Пункт «Активность и передвижение» представлен доменами «ходьба»; «ходьба, передвижение и относящаяся к ним активность, другие уточненные и неуточненные»; «преодоление препятствий, передвижение вверх или вниз по поверхностям или объектам типа подножек, камней, приставных лестниц, ступенек, бордюров или других объектов»; «бег, передвижение быстрыми шагами так, что обе ноги одновременно могут не касаться земли». По домену «ходьба» отсутствие ограничений выявлено у 45 % обследуемых. Легкое ограничение ходьбы выявлено у 55 % обследуемых, при этом использование вспомогательных устройств приводит к отсутствию ограничений ($p \leq 0,05$).

По домену «ходьба, передвижение и относящаяся к ним активность, другие уточненные и неуточненные» (а именно пройти расстояние более одного километра, наклониться, встать на колени, пройти расстояние более одного квартала) у 40,6 % обследуемых не выявлено ограничений активности и участия. У 59,4 % обследуемых выявлено легкое ограничение активности и участия, при этом использование вспомогательных устройств облегчает ограничение ходьбы, передвижения до отсутствия ограничения, а без их использования сохраняются легкие ограничения ($p \leq 0,05$).

По разделу «Самообслуживание» задействованы такие домены, как «мытье другое уточненное»; «одевание другое уточненное». У 13,2 % пациентов выявлено легкое ограничение самообслуживания

по этим доменам, при этом введение помощи посторонних лиц и облегчающих устройств (поручни в ванной, нескользкие полы, душ-кабинка со стулом для мытья) облегчают мытье до отсутствия ограничений, а одевание до уровня отсутствия ограничений при помощи посторонних лиц. У остальных 86,8% пациентов ограничений самообслуживания не было выявлено ($p \leq 0,05$).

По разделу «Ведение домашнего хозяйства» задействован домен «выполнение работы по дому другое уточненное» (умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды, поднять или нести сумку с продуктами). У 41,5% пациентов не было ограничений, легкое ограничение выявлено у 39,4%, введение посторонней помощи (помощь родственников), как и использование вспомогательных средств, приводит к улучшению активности и участия по данному домену до отсутствия ограничений, без значимых различий между группами. Умеренное ограничение активности и участия по данному домену выявлено у 19,1% пациентов, причем помощь родственников облегчает ограничение до легких, а применение вспомогательных средств никак не влияет ($p \leq 0,05$).

По разделу «Общие и межличностные взаимодействия» нами был выделен домен «общие межличностные взаимодействия, другие уточненные и неуточненные» (насколько физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало пациентам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе). Отсутствовали какие-либо ограничения у 29,8% опрошенных, у 46,9% опрошенных выявлены легкие ограничения, у 23,3% опрошенных — умеренные ограничения, при этом посторонняя помощь могла снизить ограничения на 1 балл по МКФ в каждой группе опрошенных, в то время как использование вспомогательных средств не могло никак помочь в улучшении активности и участия по данному домену ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

ДЭ — это хроническое прогрессирующее диффузное и/или многоочаговое поражение головного мозга различной этиологии, проявляющееся разнообразными неврологическими, нейропсихологическими, психическими нарушениями, которое развивается в результате хронической недостаточности мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими как с острой клинической симптоматикой (острое нарушение мозгового кровообращения), так и субклинически [15].

При постановке диагноза ДЭ необходимо руководствоваться следующими критериями [16, 17]:

1. Факторы риска развития хронического нарушения мозгового кровообращения: артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз артерий шеи и головы, сахарный диабет 2-го типа, гипергомоцистеинемия, тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность и другое.

2. Жалобы, отражающие нарушение функционального состояния головного мозга (головная боль, головокружение, снижение памяти, внимания и регуляторных функций, нарушение сна, снижение физической и умственной работоспособности, утомляемость, шум в голове).

3. Клинические признаки, свидетельствующие об очаговом или диффузном повреждении мозговой ткани: рассеянные органические симптомы на I стадии и неврологические синдромы на II и III стадии ДЭ. Среди синдромов чаще всего встречаются пирамидный, псевдобульбарный, амиостатический, астенический, псевдоневротический, психоорганический (психопатологический) синдромы, апраксия ходьбы, постуральная неустойчивость.

4. Объективные признаки когнитивных нарушений по данным нейропсихологического обследования.

5. Признаки поражения цереброваскулярного русла по данным ультразвуковой диагностики.

6. Признаки структурных изменений мозгового вещества по данным нейровизуализации (КТ, МРТ).

Диагноз устанавливается при наличии не менее трех из шести признаков и подтверждении причинно-следственных связей формирования клинических симптомов с факторами риска и изменениями, выявленными по результатам лабораторно-инструментального обследования.

Вторая стадия ДЭ характеризуется наличием структурных и функциональных нарушений центральной нервной системы. В этой стадии симптомы формируют устойчивые синдромы. Расстройство походки часто необоснованно расценивается как вестибуло-мозжечковый синдром. На самом деле такая симптоматика является следствием нарушения центрального управления вестибулярными аппаратами, мозжечком, а также нарушения корково-стволовых связей, поэтому правильнее его расценивать как «апраксию ходьбы» (лобную дисбазию). Изменения в интеллектуально-мнестической сфере формируют синдром умеренных когнитивных нарушений, который отвечает следующим критериям:

- жалобы на повышенную забывчивость и/или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые родственником больного;

- сведения от пациента или его родственников о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента;

- объективные свидетельства мнестических или других когнитивных нарушений по сравнению с возрастной нормой;

- когнитивные расстройства не должны приводить к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности;

- имеющиеся нарушения не достигают степени деменции.

Суммарный балл по КШОПС, МоСА составил 24–27 баллов, по батарее лобных тестов — 12–15 баллов. При КТ выявлены признаки локальной атрофии вещества головного мозга, при МРТ — множественные, склонные к слиянию, гиперинтенсивные в T2-режиме очаги в белом веществе головного мозга.

В обследуемой группе преобладали женщины, так как они чаще госпитализировались в неврологическое отделение и наблюдались в поликлинике по месту жительства. Из обследуемых 44,5 % пациентов были работающими. Все пациенты проживали на территории республики Коми (условия Крайнего Севера) более 40 лет. У всех пациентов встречались сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Неврологический дефицит в виде микроочаговой симптоматики встречался у всех пациентов, вошедших в исследование; у каждого из пациентов был выявлен один ведущий клинический синдром ДЭ II стадии. Основными неврологическими синдромами были: пирамидный синдром, синдром эмоционально-волевой неустойчивости, вестибуло-атактический синдром.

Основными жалобами пациентов были головные боли, ощущение головокружения, снижение памяти, нарушение сна. Следует сказать, что субъективным эквивалентом жалоб на «головокружение» при ДЭ II стадии являются ощущение неустойчивости при ходьбе и нарушение равновесия (со слов пациентов — «штормит», «ведет», «шатает»). Согласно общепринятой неврологической классификации, данное «головокружение» относится к несистемным. Безусловно, пациенты интерпретировали свои жалобы как «головокружение», но за этими жалобами стоит: 1) нарушение внимания (пациент не замечает препятствий на своем пути, спотыкается и другое); 2) нарушение координации движений и равновесия (поражение белого вещества, которое нарушает связь между лобными долями головного мозга и мозжечком (лобно-пон-

тинно-мозжечковые пути), что ведет к развитию вторичной дисфункции мозжечка, ответственного за развитие и поддержание равновесия, координацию движений; 3) поражение базальных ганглиев в результате лакунарных инфарктов мозга, нарушение связи между базальными ганглиями и лобной корой с развитием сосудистого паркинсонизма; 4) фобическая постуральная неустойчивость. Вестибулярные нарушения у пожилых пациентов с артериальной гипертензией или другими сосудистыми заболеваниями являются коморбидной патологией и также связаны с дегенеративными или воспалительными изменениями во внутреннем ухе (доброкачественное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит). Безусловно, практикующий невролог должен учитывать тип головокружения у пациентов с ДЭ, так как от этого зависит выбор лекарственных препаратов.

Умеренное и легкое когнитивное снижение встречалось у большинства пациентов в обследуемой группе, что подтверждено скрининговыми шкалами. Шкала Хачинского позволяет предположить «сосудистую природу» выявленного когнитивного дефицита. Тест рисования часов также позволяет предположить наличие преимущественно подкорковых нарушений. «Методика исключения лишнего» и шкала общего ухудшения выявили очень мягкое когнитивное снижение у пациентов в обследуемой группе. У пациентов также встречалась инсомния, подтвержденная соответствующими шкалами. Причиной инсомнии при ДЭ является не только корково-подкорковое разобщение, но и сонные апноэ, которые могли быть у исследованных пациентов, учитывая, что у 13,5 % пациентов было выявлено ожирение, а у 5,55 % — повышенный индекс массы тела. Также причиной инсомнии могла являться и плохо контролируемая артериальная гипертензия, включая недостаточное ночное снижение артериального давления («Non-dipper»), а возможно, средние показатели артериального давления в ночные часы превышали таковые в часы бодрствования («Night reaker»). Также, возможно, пациентов беспокоило учащение мочеиспускания, хотя они не жаловались на это, но могли скрывать данный факт. Учащение мочеиспускания влияет на количество ночных пробуждений. У исследуемых пациентов часто выявлялся синдром эмоционально-волевой неустойчивости, и нарушение структуры сна было преимущественно в виде: поверхностного сна с обилием сновидений; трудностей засыпания; ночных пробуждений.

Также в группе встречались легкое депрессивное снижение и умеренное снижение по баллам шкал для оценки ситуационной и личностной тревожности.

Лица с ДЭ II стадии ведут активный образ жизни

ни и нуждаются в ранней коррекции когнитивного снижения, вторично возникшего депрессивного снижения и тревожности. Именно поэтому для унификации состояния здоровья нами были использованы опросники SF-36 (анкета оценки качества жизни) и МКФ (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья), которые дополняют друг друга.

Выводы

У исследуемых северян с ДЭ II стадии были умеренно снижены когнитивные функции, выявлены легкие и умеренные эмоциональные нарушения, пирамидный синдром, вестибуло-атактический синдром. Также нарушено качество жизни в виде легкого и умеренного снижения психического и физического компонентов. Таким образом, SF-36 (анкета оценки качества жизни) и МКФ (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья) дополняют друг друга. Когнитивные шкалы составляют основу для обследования пациентов с ДЭ и могут помочь сформулировать выводы о нарушении функций по МКФ, и, опираясь на реабилитационные программы, помочь в коррекции когнитивного снижения, нарушения физического и эмоционального состояния при ДЭ. Реабилитационная программа для пациентов с ДЭ должна составляться индивидуально для каждого пациента, исходя из краткосрочных и долгосрочных целей пациента. Следует учитывать ведущий клинический синдром, жалобы пациента, патогенез формирования заболевания, факторы риска развития заболевания, факторы окружающей среды (физическая и социальная обстановка). В зависимости от исходных данных пациенту может быть проведена как немедикаментозная, так и медикаментозная коррекция факторов риска развития заболевания, терапия, направленная на коррекцию патогенетического звена развития заболевания, жалоб пациента, включая проведение школ для пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Тимонин С. А., Папанина Е. К. Смертность от болезней кровообращения в России и Москве в свете мировых тенденций. *Московская медицина*. 2017;4(19). [Timonin SA, Papanina EK. Mortality from circulatory diseases in Russia and Moscow in the light of world trends. *Moscow medicine*. 2017;4(19):57–63. In Russian].

2. Вишневский А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение*. 2015;3(1):6–34. [Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from diseases of the circulatory system and life expectancy in Russia. *Demographic Review*. 2015;3(1):6–34. In Russian].

3. Сковрцова В. И., Стаховская Л. В., Гудкова В. В., Алевкин А. В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. *Неврология. Национальное руководство* под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Сковрцовой, А. Б. Гехт М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhin AV. Chronic cerebral circulation failure. *Neurology. National textbook*. Ed. by Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI, Gekht AB. M.: GEOTAR-Media, 2010. In Russian].

4. Шишкова В. Н. Когнитивные нарушения — универсальный клинический синдром в практике врача-интерниста. Центр патологии речи и нейрореабилитации. Методическое пособие. М., 2017. [Shishkova VN. Cognitive impairment is a universal clinical syndrome in the practice of an internist. Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow. Toolkit. M., 2017. In Russian].

5. Яковчук Е. Д., Пенина Г. О. Нейропсихологический статус у северян с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, некоторые фармакоэкономические аспекты лечения. Материалы десятой конференции неврологов СЗФО Российской Федерации с международным участием, 6–7 апреля 2016. [Yakovchuk ED, Penina GO. Neuropsychological status in northerners with stage II discirculatory encephalopathy, some pharmacoeconomic aspects of treatment. Materials of the 10th conference of neurologists of the Northwestern Federal District of the Russian Federation with international participation, April 6–7 2016. In Russian].

6. Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией. Лечение заболеваний нервной системы. 2011;3(8):16–22. [Bogolepova AN. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular pathology. *Treatment of Diseases of Neural System*. 2011;3(8):16–22. In Russian].

7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–369.

8. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):345–354.

9. Brevik EJ, Eikeland RA, Lundervold AJ. Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males. *Front Psychol*. 2013;4:309.

10. Wesnes KA, Harrison JE. The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(1):77–88.

11. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250–260.

12. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000;31(7):1487–1493.

13. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: МКФ. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2001. [International classification of functioning, disabilities and health: ICF. World Health Organization. Geneva. 2001. In Russian].

14. Локшина А. Б., Захаров В. В. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(19):24–28. [Lokshina AB, Zakharov VV. Practical algorithms for managing

patients with chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya Farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy. 2019; 15(19):24–28. In Russian].

15. Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шахпаронова Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. С. 7. [Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain. Encephalopathy. 4th ed., Rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. P. 7. In Russian].

16. Левин О. С., Штульман Д. Р. Неврология: справочник практического врача. 11-е изд., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2018. С. 58. [Levin OS, Shtulman DR. Neurology: a handbook of a practitioner. 11th ed., Rev. M.: MEDpress-inform, 2018. P. 58. In Russian].

17. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. [Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. 4th ed. M.: MEDpress-inform, 2014. In Russian].

Информация об авторах

Яковчук Елена Дмитриевна — врач-невролог ГБУЗ РК «Сыктывкарская городская поликлиника № 3», ORCID: 0000–0001–8769–6992, e-mail: le-mur-ka@inbox.ru;

Пенина Галина Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и научной работе ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-8295-6844, e-mail: penkina.ru@rambler.ru.

Author information

Elena D. Yakovchuk, MD, Neurologist, Syktyvkar City Polyclinic № 3, ORCID: 0000–0001–8769–6992, e-mail: le-mur-ka@inbox.ru;

Galina O. Penina, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector, St Petersburg University for the Advanced Medical Experts Training, ORCID: 0000-0002-8295-6844, e-mail: penkina.ru@rambler.ru.

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

Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. В. Деревянченко

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Волгоград, Россия

Контактная информация:

Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО Волгоградский
ГМУ Минздрава России,
пл. Павших борцов, д. 1,
Волгоград, Россия, 400131.
Тел.: 8 (8442) 38–53–57.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
07.04.21 и принята к печати 14.07.21.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и хроническим низкоинтенсивным воспалением у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное контролируемое исследование: включено 30 больных АГ I–II стадии в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте 45–65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела. Проводили клиническое обследование, анализировали показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и центрального аортального давления (ЦАД), скорости пульсовой волны, липидного и углеводного обмена, хронического низкоинтенсивного воспаления и выраженность инсулинорезистентности до и после лечения. **Результаты.** В результате проведенного исследования было отмечено, что на фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно у 100 % пациентов с АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни артериального давления (АД). По данным СМАД наблюдалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), как в дневные ($\Delta 12$ мм рт. ст., $p = 0,0001$; $\Delta 5,5$ мм рт. ст., $p = 0,0019$ соответственно), так и в ночные часы ($\Delta 13,5$ мм рт. ст., $p = 0,0006$; $\Delta 5,5$ мм рт. ст., $p = 0,0054$ соответственно). Кроме того, отмечено снижение ЦАД в дневные (САДао $p = 0,0011$, ДАДао $p = 0,0022$) и ночные часы (САДао $p = 0,0015$, ДАДао $p = 0,00124$) и статистически значимое снижение IАх (день $p = 0,0460$, ночь $p = 0,0182$). При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение окружности талии ($p = 0,0000$), окружности бедер ($p = 0,0001$), доли подкожного ($p = 0,0134$) и висцерального жира ($p = 0,0019$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности

висцерального ожирения. Также на фоне лечения отмечается снижение выраженности инсулинорезистентности (НОМА-IR и метаболический индекс (МИ) — $p = 0,0021$, $p = 0,0300$ соответственно) и концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($p < 0,0001$) и С-реактивного белка ($p = 0,0002$) в плазме крови. Наконец, применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида привело к снижению жесткости в сосудах мышечного типа ($p = 0,0166$) и уменьшению доли пациентов с парадоксальной пробой ($p = 0,0320$). Корреляционный анализ исходных параметров показал, что повышение ригидности магистральных артерий у больных с АГ и НАЖБП тесно взаимосвязано с инсулинорезистентностью и показателями липидного обмена. При этом на фоне 24-недельной терапии с применением фиксированной комбинации рамиприла и индапамида установлено, что уменьшение жесткости сосудистой стенки в группе больных с АГ и НАЖБП коррелирует с концентрацией ФНО- α . **Заключение.** Прием фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП в течение 24 недель привел к стойкому снижению АД и ЦАД, как в дневные, так и ночные часы. Отмечено снижение жесткости сосудистой стенки в сосудах мышечного типа. На фоне лечения и рекомендаций по изменению образа жизни выявлено снижение выраженности абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой группе. Также получены данные об уменьшении выраженности низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с АГ и НАЖБП и установлена связь между снижением ФНО- α и повышением эластичности сосудистой стенки как мышечного, так и эластического типов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, жесткость сосудов, скорость распространения пульсовой волны, суточное мониторирование артериального давления, центральное аортальное давление, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, инсулинорезистентность

Для цитирования: Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Деревянченко М. В. Фиксированная комбинация рамиприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени: фокус на магистральные артерии. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):365–375. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-365-375

Fixed combination of ramipril and indapamide in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease: focus on the large arteries

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova, M. V. Derevyanchenko
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:
Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshih Bortscov sq., Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8(8442)38–53–57.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Received 7 April 2021;
accepted 14 July 2021.

Abstract

Objective. To assess the effect of antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on the elasticity of the vascular wall of the large arteries in relation to insulin resistance and chronic low-intensity inflammation in patients with hypertension (HTN) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.**

An open prospective controlled study was conducted: 30 patients with HTN stage I–II in combination with NAFLD (Fatty Liver Index (FLI) > 60) at the age of 45–65 years were included. Washout period was scheduled 5–7 days before the baseline examination, followed by the prescription of one of the fixed combinations of ramipril (2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg), depending on the required dosage (Konsilar-D 24 VERTEX AO, Russia) and were given recommendations on lifestyle changes and weight loss. A clinical examination was carried out, indicators of daily blood pressure (BP) monitoring and central aortic pressure (CAP), pulse wave velocity (PWV), lipid and carbohydrate metabolism, chronic low-intensity inflammation and the severity of insulin resistance before and after treatment were analyzed. **Results.** After 24-week therapy with a fixed combination of ramipril and indapamide at an average dosage of $4,04 \pm 1,24$ and $1,01 \pm 0,31$ mg, respectively, 100% of patients with HTN and NAFLD achieved target BP levels. According to 24-hour BP monitoring data, a significant decrease in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) was observed, both in the daytime ($\Delta 12$ mm Hg, $p = 0,0001$; $\Delta 5,5$ mm Hg, $p = 0,0019$, respectively), and at night ($\Delta 13,5$ mm Hg, $p = 0,0006$; $\Delta 5,5$ mm Hg, $p = 0,0054$, respectively). In addition, there was a significant decrease in CAP in the daytime (SBPao $p = 0,0011$, DBPao $p = 0,0022$) and night hours (SBPao $p = 0,0015$, DBPao $p = 0,00124$), and a statistically significant decrease in augmentation index (day $p = 0,0460$, night $p = 0,0182$). When evaluating clinical data and bioimpedance measurements, a decrease in waist circumference ($p = 0,0000$), hip circumference ($p = 0,0001$), the proportion of subcutaneous ($p = 0,0134$) and visceral ($p = 0,0019$) fat was found, which may indicate a decrease in the severity of visceral obesity. Also, during treatment, there is a decrease in the severity of insulin resistance (and the concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ($p < 0,0001$) and CRP ($p = 0,0002$) in blood plasma. Finally, fixed combination of ramipril and indapamide led to a significant decrease in vascular stiffness ($p = 0,0166$) and a decrease in the proportion of patients with PWV paradoxical test ($p = 0,0320$). Correlation analysis showed that increased stiffness of the large arteries in patients with HTN and NAFLD is closely related to insulin resistance and lipid metabolism. At the same time, after 24-week therapy by a fixed combination of ramipril and indapamide, a decrease in the vascular stiffness in patients with HTN and NAFLD significantly correlated with the TNF- α concentration. **Conclusions.** A 24-week therapy by the fixed combination of ramipril and indapamide in patients with HTN and NAFLD is associated with the persistent decrease in BP and CAP, both during the day and at night. There was a decrease in the vascular rigidity in muscular arteries. The treatment and recommendations for changing the lifestyle are associated with the decrease in the severity of abdominal obesity and insulin resistance, as well as the decrease in the severity of low-intensity systemic inflammation in patients with HTN and NAFLD, and a significant correlation was established between a decrease in TNF- α and an increase in the vascular elasticity of muscle and elastic type arteries.

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, vascular stiffness, pulse wave velocity, 24-hour blood pressure monitoring, central aortic pressure, chronic low-intensity systemic inflammation, insulin resistance

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM, Derevyanchenko MV. Fixed combination of ramipril and indapamide in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease: focus on the large arteries. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):365–375. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-365-375

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Повышенное артериальное давление (АД) остается основной причиной смерти во всем мире, что составляет 10,4 млн смертей в год [1, 2]. По данным Российского кардиологического общества, распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45 % [3]. Кроме того, АГ признана независимым и ведущим фактором риска развития других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний и увеличивает риск преждевременной смерти [4, 5]. Несмотря на актуальность проблемы и большое количество лекарственных препаратов, предложенных для лечения, ожидается дальнейшее увеличение числа больных с АГ к 2025 году [4].

Также по всему миру отмечается увеличение числа больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [6, 7]. Проведенные в России масштабные исследования DIREG 1 (2007) и DIREG 2 (2014) продемонстрировали рост числа больных с НАЖБП с 27% до 37,3%, что говорит о том, что НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в России [8]. Некоторые исследования доказали единые звенья патогенеза АГ и НАЖБП [9]. Резистентность к инсулину и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматриваются как потенциально возможные патофизиологические механизмы совместного возникновения АГ и НАЖБП [10, 11]. В литературе представлены данные, демонстрирующие высокий риск развития эссенциальной АГ при наличии НАЖБП и наоборот [12, 13].

Инсулинорезистентность, являясь важнейшим звеном патогенеза НАЖБП, воздействует на ряд механизмов регуляции АД и способствует увеличению жесткости сосудистой стенки [14–16]. При этом снижение эластичности сосудистой стенки, по мнению ряда авторов, может быть признано одним из предикторов общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Ранее нами установлено, что для лиц с АГ и НАЖБП, по сравнению с больными с изолированной АГ, характерны более выраженная инсулинорезистентность, увеличение ригидности артериальной стенки в сосудах мышечного и эластического типов, ночная гипертензия и большая величина центрального аортального давления (ЦАД) [18, 19].

В литературе представлены данные, подтверждающие положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на структурно-функциональное состояние печени, уменьшение лобулярного воспаления и стеатоза печени [20, 21]. При этом ни в одних клинических рекомендациях не рассмотрен фенотип больного АГ и НАЖБП, несмотря на данные о высоких рисках сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у данной категории больных [22, 23].

В доступных источниках мы не обнаружили исследований, посвященных изучению влияния фиксированной комбинации рамиприл/индапамид на магистральные артерии, инсулинорезистентность и системное воспаление у пациентов с АГ и НАЖБП.

Целью исследования являлась оценка влияния антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на эластичность сосудистой стенки магистральных артерий во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и хроническим низкоинтенсивным воспалением у пациентов с АГ и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование: включено 30 больных АГ I–II стадии в сочетании с НАЖБП (Fatty Liver Index (FLI) > 60) в возрасте 45–65 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5).

У всех пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты до включения в исследование, не был достигнут целевой диапазон АД (АД < 140/90 мм рт. ст. в результате офисного измерения АД) [4]. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты, после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24 ВЕРТЕКС АО, Россия) и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела. При необходимости проводили титрацию доз рамиприла и индапамида до достижения целевого уровня АД.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020): повышение активности сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина, характерные ультразвуковые изменения (диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала), отклонения в липидном профиле (увеличение триглицеридов (ТГ) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [24]. Для оценки стеатоза и фиброза печени использовали расчет индекса Fatty Liver Index (FLI) [25] и NAFLD fibrosis score (NFS) [26].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнестических данных, оценку общего состояния, измерение офисного АД, анализ антропометрических параметров: роста, массы тела, индекса массы тела. АД измеряли в положении обследуемого сидя, после не менее чем 5-минутного отдыха и не менее чем через 30 минут после курения, дважды с интервалами в 2 минуты; если показатели АД различались более чем на 5 мм рт. ст., проводили дополнительное третье измерение. За величину АД принимали средние значения всех измерений. Уровень АД оценивали согласно критериям Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2018 года [4]. Оптимальным считалось АД ниже 120/80 мм рт. ст., нормальным — 120–129/80–84 мм рт. ст., высоконормальным — 130–139/85–89 мм рт. ст., АГ — 140/90 мм рт. ст. и выше.

Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЦАД проводили с помощью комплекса BPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин»,

Россия). АД в дневное время измерялось с интервалом 15 минут, в ночное время — с интервалом 30 минут. Определяли следующие параметры: среднесуточные, дневные и ночные значения систолического АД (САД и САДаорта), диастолического АД (ДАД и ДАДаорта), пульсового аортального давления и индекса аугментации (AIx). В исследование включались протоколы СМАД и ЦАД с валидностью более 70%.

Для определения инсулинорезистентности использовали индексы, характеризующие чувствительность тканей к инсулину: индекс НОМА-IR: глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ инсулин натощак (мЕ/мл) / 22,5, отношение ТГ к ХС ЛПВП, метаболический индекс (МИ): $МИ = [ТГ \text{ натощак (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / (ХС \text{ ЛПВП}^2) \text{ натощак (ммоль/л)}$. При значении индекса НОМА-IR > 2 у.е. соотношения ТГ/ХС ЛПВП $> 1,37$ у.е. и МИ ≥ 7 у.е. говорили о наличии резистентности к инсулину. О выраженности хронического системного воспаления судили по концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови (определяли с помощью иммуноферментного метода на плащечном автоматизированном фотометре Immunochem-2100, США).

Эластичность стенки магистральных артерий определяли с использованием аппарата «Поли-Спектр-8/Е» с модулем скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (Нейрософт, Россия). Сфигмографию на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегменте проводили для определения СРПВ в артериях эластического и мышечного типов (СРПВэ и СРПВм). Для оценки функционального резерва мышечного сегмента выполняли трехминутную компрессионную пробу (СРПВ проба) [27, 28].

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., USA). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану Me [Q25; Q75], где Q25 и Q75 — верхний и нижний квартили соответственно. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значений), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам показателя p менее 0,05 различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов с АГ и НАЖБП, включенных в исследование.

На фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в средней дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно у 100% пациентов с АГ и НАЖБП достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД наблюдалось снижение САД и ДАД, как в дневные, так и в ночные часы. Также отмечено уменьшение числа пациентов с суточным индексом САД по типу non-dipper (ночное снижение АД менее 10%) (табл. 2).

Кроме того, отмечается снижение ЦАД в дневные и ночные часы и статистически значимое снижение AIx, который признается одним из показателей, отражающих жесткость сосудистой стенки (табл. 3).

При оценке клинических данных и биоимпедансометрии установлено снижение окружности талии ($104,0 [100,0; 112,0]$ против $101,0 [98,0; 109,0]$ см, $p = 0,0000$) и окружности бедер ($116,0 [111,0; 121,0]$ против $114,0 [108,0; 116,0]$ см, $p = 0,0001$), доли подкожного ($43,0 [37,2; 46,0]$ против $41,5 [36,0; 45,0]\%$, $p = 0,0134$) и висцерального жира ($12,0 [10,0; 13,0]$ против $10,5 [9,0; 11,0]\%$, $p = 0,0019$), что может свидетельствовать об уменьшении степени выраженности висцерального ожирения. Кроме того, отмечается увеличение ХС ЛПВП ($1,5 [1,3; 1,6]$ против $1,7 [1,5; 2,1]$ ммоль/л, $p = 0,0270$). Также на фоне лечения отмечается снижение выраженности инсулинорезистентности (НОМА-IR и МИ) и концентрации ФНО- α и СРБ в плазме крови, которые характеризуют низкоинтенсивное системное воспаление (табл. 4).

Наконец, применение фиксированной комбинации рамиприла и индапамида привело к снижению жесткости в сосудах мышечного типа и уменьшению доли пациентов с парадоксальной пробой (табл. 5).

Корреляционный анализ исходных параметров показал, что повышение ригидности магистральных артерий у больных с АГ и НАЖБП тесно взаимосвязано с инсулинорезистентностью (для СРПВэ и НОМА-IR ($r = 0,47$; $p = 0,0093$), МИ ($r = 0,46$; $p = 0,0113$), ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,47$; $p = 0,0093$), для СРПВм и МИ ($r = 0,36$; $p = 0,0341$)). При этом на фоне 24-недельной терапии с применением фиксированной комбинации рамиприла и индапамида установлено, что уменьшение жесткости сосудистой стенки в группе больных с АГ и НАЖБП коррелирует с концентрацией ФНО- α (СРПВэ ($r = 0,59$; $p = 0,0006$), СРПВм ($r = 0,45$; $p = 0,0137$)).

Обсуждение

Данные о выраженном антигипертензивном эффекте рамиприла и индапамида представлены в многочисленных крупных международных исследованиях. Так, в исследовании CARE (1996) отмечено достижение целевых уровней АД у 86% пациентов

Таблица 1

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Показатель	Больные АГ + НАЖБП (n = 30) Me [IQR]
Возраст, годы	56,0 [52,0; 58,0]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	6 (20,0) / 24 (80,0)
ИМТ, кг/м ²	33,0 [31,3; 34,7]
ОТ/ОБ	0,92 [0,87; 0,95]
Длительность АГ, годы	5,0 [2,0; 10,0]
АГ I стадии, n (%)	4 (13,3)
АГ II стадии, n (%)	26 (86,7)
АГ 1-й степени, n (%)	9 (30,0)
АГ 2-й степени, n (%)	21 (70,0)
«Офисное» САД, мм рт. ст.	154,5 [148,0; 160,0]
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	94,0 [90,0; 99,0]
ЧСС, мин ⁻¹	71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.	60,0 [55,0; 69,0]
Курение табака, n (%)	13 (26,0)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое артериальное давление.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
САД среднее, мм рт. ст.		143,0 [141,5; 147,0]	131,0 [129,0; 135,0]	0,0001*
ДАД среднее, мм рт. ст.		83,0 [81,0; 91,0]	77,5 [75,0; 85,0]	0,0068*
ЧСС среднее, уд/мин		74,5 [69,0; 80,0]	75,5 [67,0; 77,0]	0,8712
Дневные часы	СрСАД, мм рт. ст.	142,0 [140,0; 147,0]	132,0 [125,0; 135,0]	0,0001*
	СрДАД, мм рт. ст.	92,5 [91,0; 95,0]	86,5 [83,0; 88,0]	0,0019*
Ночные часы	СрСАД, мм рт. ст.	128,5 [119,0; 135,0]	115,0 [110,0; 121,7]	0,0006*
	СрДАД, мм рт. ст.	74,0 [65,0; 84,0]	68,5 [60,0; 73,0]	0,0054*
СИ САД	Dipper, n (%)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,0936
	Over-dipper, n (%)	—	3 (10,0)	0,1186
	Night-peaker, n (%)	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
	Non-dipper, n (%)	18 (60,0)	9 (30,0)	0,0185*
СИ ДАД	Dipper, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)	0,2944
	Over-dipper, n (%)	—	—	—
	Night-peaker, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
	Non-dipper, n (%)	—	—	—

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СИ — суточный индекс; * — статистически значимое различие (p < 0,05).

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
Дневные часы	САДао, мм рт. ст.	127,0 [123,0; 139,0]	118,5 [116,0; 126,0]	0,0011*
	ДАДао, мм рт. ст.	86,5 [77,0; 94,0]	81,0 [76,0; 85,0]	0,0022*
	ПАДао, мм рт. ст.	44,0 [37,0; 49,0]	37,0 [35,0; 43,0]	0,0008*
	IAx, (%)	26,0 [17,0; 35,0]	21,0 [14,0; 24,0]	0,0460*
Ночные часы	САДао, мм рт. ст.	123,5 [113,0; 130,0]	111,0 [107,0; 117,0]	0,0015*
	ДАДао, мм рт. ст.	76,5 [68,0; 85,0]	73,0 [66,0; 75,0]	0,0124*
	ПАДао, мм рт. ст.	45,0 [37,0; 49,0]	41,5 [35,0; 45,0]	0,0264*
	AIx, (%)	28,0 [22,0; 36,0]	26,0 [16,0; 31,0]	0,0182*

Примечание: САДао — систолическое аортальное давление; ДАДао — диастолическое аортальное давление; ПАДао — пульсовое аортальное давление; AIx (augmentation index) — индекс аугментации; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Таблица 4

**ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСОВ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
И ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель	До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
Инсулин, мкМЕ/мл	5,2 [3,5; 5,7]	4,6 [2,6; 5,3]	0,0822
ТГ/ХС ЛПВП, у.е.	1,5 [1,0; 1,8]	1,3 [1,0; 1,7]	0,4165
ТГ/ХС ЛПВП > 1,37 у.е., n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
МИ, у.е.	5,0 [3,5; 7,4]	4,3 [3,1; 5,7]	0,0300*
МИ > 7,0 у.е., n (%)	8 (26,7)	3 (10,0)	0,0903
НОМА-IR, у.е.	1,4 [1,0; 3,2]	1,0 [0,6; 1,4]	0,0021*
НОМА-IR > 2 у.е., n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,1802
ФНО-α, пг/мл	7,6 [5,6; 9,7]	2,6 [1,8; 2,9]	0,0000*
ФНО-α > 6 пг/мл, n (%)	18 (60,0)	3 (10,0)	0,0001*
СРБ, мг/л	14,5 [12,7; 15,2]	7,6 [3,6; 11,0]	0,0002*
СРБ ≥ 3 мг/л, n (%)	30 (100,0)	27 (90,0)	0,1186

Примечание: ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; МИ — метаболический индекс; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; СРБ — С-реактивный белок; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель	До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
СРПВэ, м/с	9,2 [8,4; 13,3]	8,8 [8,4; 11,5]	0,2289
СРПВм, м/с	11,6 [8,9; 13,9]	9,8 [8,4; 10,7]	0,0166*
СРПВ более 10 м/с:			
СРПВэ, n (%)	12 (40,0)	11 (36,7)	0,5000
СРПВм, n (%)	19 (63,3)	13 (43,3)	0,0977
СРПВ проба, м/с	10,2 [8,5; 15,1]	8,9 [8,2; 11,8]	0,0428*
Парадоксальная СРПВ проба, n (%)	16 (53,3)	8 (26,7)	0,0320*

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны: э — по сосудам эластического типа, м — по сосудам мышечного типа; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

с АГ 1–2-й степени на фоне терапии рамиприлом [29]. Также метаанализ 72 исследований (2005) продемонстрировал, что индапамид обладает наиболее выраженным антигипертензивным эффектом в отношении САД среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов, и сравнимой с ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторами эффективностью в отношении ДАД [30]. В нашем исследовании комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом тоже привела к снижению САД и ДАД в дневные и ночные часы, что способствовало достижению целевых значений АД у 100 % больных с АГ и НАЖБП.

Увеличение жесткости сосудистой стенки признано одним из важнейших предикторов сердечно-сосудистой смертности [17]. ИАПФ обладают вазодилатирующим эффектом, а также вызывают структурные изменения в артериальной стенке [31]. Так, для рамиприла продемонстрировано снижение жесткости артериальной стенки по данным СРПВ и AIx у больных с АГ 1–2-й степени в сравнении с доксазозином [32]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с АГ и перемежающейся хромотой прием рамиприла привел к значимому, по сравнению с плацебо, снижению СРПВ и улучшению качества жизни [33]. В свою очередь, прямое сосудистое воздействие индапамида связано со снижением перегрузки сосудистой стенки ионами натрия и снижением поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Одно из крупнейших исследований ONTARGET (2013) продемонстрировало, что применение рамиприла способствует улучшению функции эндотелия у пациентов с АГ и сахарным диабетом [34]. Полученные

нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида на состояние стенки магистральных артерий, особенно мышечного типа, у больных АГ и НАЖБП при 24-недельном лечении. Также в нашей работе отмечается уменьшение доли пациентов с парадоксальной пробой, что может говорить о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции у лиц с АГ и НАЖБП при лечении комбинацией рамиприл/индапамид.

В литературе доказано, что ФНО- α , активируя провоспалительные пути, является главным медиатором повышения резистентности к инсулину [35]. Кроме этого, известно, что на фоне повышения уровня сывороточного ФНО- α нарушается регуляция липогенеза, что влечет за собой нарушение архитектоники печени и сосудистой стенки [36, 37]. Таким образом, при уменьшении выраженности системного воспаления можно ожидать улучшения показателей, характеризующих инсулинорезистентность и состояние сосудистой стенки. Полученные данные о снижении СРВ, ФНО- α , индексов инсулинорезистентности на фоне рекомендаций по нормализации массы тела и лечения рамиприлом/индапамидом у больных с АГ и НАЖБП подтверждают данные литературы о влиянии рамиприла на показатели хронического низкоинтенсивного воспаления [38].

Заключение

Прием фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП в течение 24 недель привел к стойкому снижению АД и ЦАД, как в дневные, так и в ночные часы. Отмечено снижение жесткости сосудистой стенки в сосудах мы-

шечного типа, что подтверждается данными измерения СРПВ и снижением АІх. На фоне лечения и рекомендаций по изменению образа жизни выявлено снижение выраженности абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в исследуемой группе. Также получены данные об уменьшении выраженности низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с АГ и НАЖБП и установлена достоверная корреляционная связь между снижением ФНО-α и повышением эластичности сосудистой стенки как мышечного, так и эластического типов.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, приказ № 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant for young scientists of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, No. 29-KO dated 02.06.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Вертекс», Россия. Компания не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании. / The article was published with the financial support of JSC «Vertex», Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinions of the authors may not be the same as those of the company.

Список литературы / References

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. International society of hypertension global hypertension practice guidelines. 2020;75(6):1334–1357.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–1994.
3. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDRE. *Cardiovasc Ther Prev*. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. In Russian].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
5. 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. *Sistemniye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
6. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/18196446.2016.12.4424429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/18196446.2016.12.4424429. In Russian].
7. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косивцова М. А., Тыщенко И. А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мульти-системное заболевание. Вестник ВолгГМУ. 2016;2(58):8–14. [Statsenko ME, Turkina SV, Kosivtsova MA, Tyshchenko IA. Nonalcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. *Bulletin of VolgGMU*. 2016;2(58):8–14. In Russian].
8. Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И., Юркина А. С., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2017;12(2):118–135. [Palgova LK, Baranovsky AYU, Ushakova TI, Yurkina AS, Blinov DV. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia. 2017;12(2):118–135. In Russian].
9. Latea L, Negrea S, Bolboaca S. Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients. *Australas Med J*. 2013;6(6):325–330. doi:10.4066/AMJ.2013.1648
10. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Eur J Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191
11. Ono M, Ochi T, Munekage K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2011;41(12):1223–1229. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00883
12. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60(5):1040–1045. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.009
13. Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC et al. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17932–17940. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17932
14. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511–540. doi:10.1007/5584_2016_90
15. Бойцов С. А., Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Кругликова А. С., Ткачева О. Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–97. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97 [Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Tkacheva ON. Insulin resistance:

good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(4):91–97. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97. In Russian].

16. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Insulin resistance contribution to pathogenesis of cardiac remodeling in patients with hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes. *Russ J Cardiol*. 2020;25(4):3752. doi:10.15829/1560-4071-2020-3752. In Russian].

17. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В., Милягин В. А., Олейников В. Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15(2):4–19. doi: 10.15829/1728-8800-216-2-4-19 [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. doi:10.15829/1728-8800-216-2-4-19. In Russian].

18. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on indicators of arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].

19. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Тыщенко И. А., Туровец М. И. Вариабельность сердечного ритма и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапия*. 2021;2:85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85-93 [Statsenko ME, Streltsova AM, Tyschenko IA, Turovets MI. Heart rate variability and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Therapy*. 2021;2:85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85-93. In Russian].

20. Soares Sturzeneker MC, Precoma DB, Noronha L, Olandoski M, Broday GA, Scheidt BJ et al. Potential benefits of antihypertensive therapy in NAFLD: results from an experimental model. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl.2):ehaa946.2782. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.2782

21. Borém LMA, Neto JFR, Brandi IV, Lelis DF, Santos SHS. The role of the angiotensin II type I receptor blocker telmisartan in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a brief review. *Hypertens Res*. 2018;41(6):394–405. doi:10.1038/s41440-018-0040-6

22. Севостьянова Е. В., Николаев Ю. А., Митрофанов И. М., Поляков В. Я. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 2019;18(5):74–79. [Sevostyanova EV, Nikolaev YuA, Mitrofanov IM, Polyakov VY. Risk factors for cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease with polymorbidity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2019-5-74-79 2019. In Russian].

23. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-

сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429 [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424–429. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. In Russian].

24. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буевров А. О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Tikhonov IN, Shirokova YN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. In Russian].

25. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33

26. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi:10.1002/hep.21496

27. Илюхин О. В., Лопатин Ю. М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестник ВолгГМУ*. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8 [Ilyukhin OV, Lopatin Yu M. Pulse wave velocity and elastic features of magistral arteries: factors, affecting their mechanical properties and possibilities of their diagnostic evaluation. *J Volgograd State Medical University*. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8. In Russian].

28. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity: the role of leptin and adiponectin. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):7–11. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-7-11. In Russian].

29. Kaplan NM. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *Clin Therapeut*. 1996;18(4):658–670. doi:10.1016/s0149-2918(96)80216-5

30. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, Debensason D, Auquier P. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(2):131–140. doi:10.2165/00129784-200505020-00007

31. Heeneman S, Sluimer JC, Mat JAP, Daemen MJ. Angiotensin converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res*. 2007;101(5):441–454. doi:10.1161/circresaha.107.148338

32. Jekell A, Kahan T. The usefulness of a single arm cuff oscillometric method (Arteriograph) to assess changes in central aortic blood pressure and arterial stiffness by antihypertensive treatment: results from the Doxazosin-Ramipril Study. *Blood Press*. 2017;27(2):88–98. doi:10.1080/08037051.2017.1394791

33. Shahin Y, Cockcroft JR, Chetter IC. Randomized clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with intermittent claudication. *Br J Surg*. 2013;100(9):1154–1163. doi:10.1002/bjs.9198

34. Викулова О. К., Шестакова М. В. Исследование ONTARGET: Телмисартан не уступает по эффективности

рампиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений/сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2008;11(2):86–87. doi:10.14341/2072-0351-5768 [Vikulova OK, Shestakova MV. ONTARGET: Telmisartan is non-inferior versus Ramipril in high-risk patients and diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2008;11(2):86–87. doi:10.14341/2072-0351-5768. In Russian].

35. Ajmal MR, Yaccha M, Malik MA, Rabbani MU, Ahmad I, Isalm N et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α . Indian Heart J. 2014;66(6):574–579. doi:10.1016/j.ihj.2014.08.006

36. Zhu Z, Li S. Association between tumor necrosis factor- α and the risk of hepatic events: a Median 3 Years Follow-Up Study. Hepat Mon. 2018;18(7):e65537. doi:10.5812/hepatmon.65537

37. Niederreiter L, Tilg H. Cytokines and fatty liver diseases. Liver Res. 2018;2:14–20. doi:10.1016/j.livres.2018.03.003

38. Urhan Küçük M, Sucu N, Şahan Firat S, Aytacıoğlu BN, Vezir Ö, Bozali C et al. Role of ACE I/D gene polymorphisms on the effect of ramipril in inflammatory response and myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass grafts. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(12):1443–1451. doi:10.1007/s00228-014-1751-5

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru;

Деревянченко Мария Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6232-4583, e-mail: derevjanchenko@gmail.com.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru;

Maria V. Derevyanchenko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-6232-4583, e-mail: derevjanchenko@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:615.363

Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов

А. О. Конради, А. С. Алиева

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

Контактная информация:

Алиева Асият Сайгидовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alieva_as@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
18.05.21 и принята к печати 22.05.21.*

Резюме

Совокупное влияние дислипидемии и повышенных значений артериального давления вносит ключевой вклад в развитие и прогрессию сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем контроль данных факторов риска должен являться единой приоритетной стратегией, в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Возможность использования полипилла, обеспечивающего эффективный контроль артериального давления и липидного спектра, позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев сердечно-сосудистого континуума, добиться увеличения приверженности пациента к лечению и тем самым улучшить его прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, периндоприл, индапамид, розувастатин, полипилл

Для цитирования: Конради А. О., Алиева А. С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):376–383. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383

Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination

A. O. Konradi, A. S. Alieva

Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Asiyat S. Alieva,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341, Russia.
E-mail: alieva_as@almazovcentre.ru

Received 18 May 2021;
accepted 21 May 2021.

Abstract

The combined effect of dyslipidemia and high blood pressure largely contributes to the development and progression of cardiovascular diseases, and therefore the control of these risk factors should be a priority strategy both within primary and secondary prevention. A concept of a polypill, which provides effective control of both blood pressure and lipid profile, is a promising strategy. It allows of controlling several factors of the cardiovascular continuum, and contributes to a higher patient adherence to treatment. Therefore, the wider implementation of a polypill strategy will improve patients' prognosis and quality of life.

Key words: hypertension, dyslipidemia, perindopril, indapamide, rosuvastatin, polypill

For citation: Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(3):376–383. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383

Опыт крупных эпидемиологических исследований демонстрирует, что артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия являются ключевыми модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным ЭССЕ-РФ, каждый второй взрослый пациент в России имеет гиперхолестеринемию (56,3 % среди мужчин, 58,4 % среди женщин), каждый четвертый — гипертриглицеридемию (30,8 % и 22,8 % соответственно), каждый шестой — гиперлипопротеинемия (а) (13,2 % и 15,2 % соответственно) [1]. Целый ряд генетических, эпидемиологических и клинических исследований продемонстрировал, что липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — ключевой фактор риска развития атеросклероза [2]. Метаанализ 26 рандомизированных клинических исследований, охвативший 170 тысяч пациентов, продемонстрировал, что снижение ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению риска смерти от

всех причин на 10 %, сердечно-сосудистой смерти — на 20 %, риска инсульта — на 17 % и риска развития коронарных событий — на 23 % [3]. Исходя из данных исследования DA VINCI [4], в группе первичной профилактики лишь небольшое количество пациентов достигает целевых значений ЛПНП, как согласно новым критериям европейских клинических рекомендаций по лечению дислипидемий 2019 [5], так и согласно менее строгим целям лечения 2016 [6] года (33 % против 54 %). Среди пациентов с установленным атеросклеротическим ССЗ достижение целевых значений, по данным Рекомендаций 2016 года, составило 39 %, а по Рекомендациям 2019 года лишь 18 % пациентов достигали значений ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ продемонстрировали, что лишь 23,4 % пациентов из зоны высокого риска и 9,2 % из зоны очень высокого риска достигают целевых значений [7]. Согласно современным принципам

коррекции ЛПНП, чем раньше начинается снижение уровня ЛПНП, чем ниже становится его уровень и чем дольше он сохраняется на рекомендованном уровне, тем ниже суммарный “lifetime” риск — риск, формирующийся на протяжении жизни. АГ также вносит огромный вклад в риски развития и прогрессирования ССЗ (распространенность: 41,1 % среди мужчин и 29 % — среди женщин) [8]. При этом процент достижения целевых значений артериального давления (АД) у женщин составляет только 31,5 %, а у мужчин — лишь 14,5 % [9].

Совокупное влияние дислипидемии и повышенных значений АД вносит ключевой вклад в развитие и прогрессию ССЗ, в связи с чем контроль данных факторов риска должен являться единой приоритетной стратегией, как в рамках первичной, так и вторичной профилактики. Снижение уровня системного АД на 10 % на фоне снижения уровня общего холестерина в плазме крови на 10 % может способствовать 45-процентному снижению общей величины кардиоваскулярного риска в популяции [10].

Современные российские и европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ у взрослых [11, 12] постулируют, что комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидоподобным диуретиком является одной из наиболее рациональных, поскольку обеспечивает выраженный антигипертензивный эффект, обладает стойкими органопротективными свойствами и хорошей переносимостью [13]. Одним из самых эффективных и безопасных лекарственных средств из группы ИАПФ является периндоприл. Периндоприл является одной из самых изученных молекул среди ИАПФ, а также обладает самой мощной доказательной базой при АГ и ишемической болезни сердца. Периндоприл в исследовании PREAMI продемонстрировал способность замедлять процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка [14], а исследование EUROPA показало, что его использование предотвращает развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [15]. Способность периндоприла уменьшать количество госпитализаций была доказана в группе пожилых пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка [16]. Положительные эффекты использования комбинированной терапии периндоприлом и тиазидоподобным диуретиком индапамидом получены в исследовании HYVET: данная комбинация снижает риск развития ХСН на 64 % [17]. Кроме того, в группе пациентов с инсультами в анамнезе применение данной терапии сопровождалось значимым снижением риска развития ХСН на 26 % [18].

Применение статинов у пациентов с АГ обосновано не только уменьшением риска за счет снижения ЛПНП, но и наличием плеiotропных эффектов, играющих значительную роль в органопротекции. Исследование ASCOT-LLA, оценившее влияние терапии на клинические исходы 10305 пациентов, показало, что добавление статина к антигипертензивной терапии приводит к значимому снижению частоты инфаркта миокарда без смертельного исхода и сердечно-сосудистой смертности [19]. Розувастатин — один из наиболее изученных статинов, продемонстрировавший как хороший профиль эффективности, так и безопасности, в том числе на фоне высокодозных схем лечения — 20–40 мг/сут [20, 21]. Снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза проиллюстрированы активным назначением розувастатина в когорте вторичной профилактики по данным фармакоэпидемиологических исследований DYSIS I [22] и DYSIS II [23]. В исследовании HOPE-3 применение розувастатина у мужчин $\geq$ 55 лет и женщин $\geq$ 65 лет без ССЗ, но имеющих один из факторов риска ССЗ, на 25 % снижало риск комбинации сердечно-сосудистых осложнений, включая новые случаи острого инфаркта миокарда и ХСН [24].

Однако, несмотря на накопленные данные о положительном влиянии на краткосрочные риски и более длительные перспективы развития ССЗ, контроль факторов риска по-прежнему остается не оптимальным, во многом по причине невысокой комплаентности пациентов к приему большого количества препаратов. Одним из ключевых условий решения данной проблемы является универсальный доступ к недорогим, качественным и эффективным комбинированным лекарственным препаратам [25]. Комбинированная антигипертензивная терапия имеет ряд преимуществ за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы АГ. Увеличение частоты достижения целевых уровней АД и снижение частоты развития побочных эффектов достигаются за счет возможности использования среднетерапевтических доз препаратов в комбинации и обеспечения взаимного нивелирования нежелательных эффектов [12]. Для инициации коррекции АГ и дислипидемии, согласно клиническим рекомендациям [5, 11, 12], целесообразен старт двойной антигипертензивной терапии и монотерапии статинами. И, бесспорно, для увеличения комплаентности пациентов приоритетна концепция полипилл, которая успешно реализована в препарате Роксатенз-инда (КРКА, Словения), содержащем индапамид, периндоприл, розувастатин.

Понятие полипилл (или полипилюли) включает не просто фиксированные комбинации препаратов для лечения АГ или дислипидемии, а сочетание в себе препаратов для коррекции двух и более заболеваний или факторов риска. Такие комбинации могут включать терапию АГ, дезагреганты, гиполлипидемические препараты, метформин, фолиевую кислоту и ряд других компонентов. Идея таких комбинаций состоит в одновременной коррекции нескольких компонентов риска при повышении приверженности пациента. К сожалению, при наличии нескольких заболеваний и факторов риска, требующих медикаментозной коррекции, приверженность к терапии неизменно снижается в силу возникновения полипрагмазии и субъективной неготовности пациента к приему большого числа препаратов. Именно полипилл в этой ситуации может стать решением проблемы, позволяя обеспечить ежедневный прием сразу нескольких препаратов в эффективных комбинациях и достаточных дозах.

При создании таких комбинаций крайне важно соблюдать ключевые правила. Во-первых, необходимо использовать в качестве компонентов оптимальные молекулы из своего класса, что повышает доверие врачей и готовность к назначению такого многокомпонентного препарата широкому кругу пациентов. Этот аспект в полной мере реализован в препарате Роксатенз-инда за счет выбора лучшего представителя ИАПФ, высокоэффективного и безопасного диуретика индапамида и одного из максимально эффективных и изученных на сегодняшний день представителей класса статинов — розувастатина. Помимо этого, препараты при одновременном приеме должны обеспечивать равномерный и достаточно длительный антигипертензивный эффект, обладать аддитивными свойствами, совпадать по показателям фармакокинетики и фармакодинамики. Наконец, важно иметь вариативность дозы препаратов для того, чтобы максимальное число пациентов могло быть охвачено такого рода терапией. Это важно не только для антигипертензивной терапии, но и для дозировки статина, которая, в зависимости от индивидуальной потребности, может колебаться от 10 до 20 мг розувастина.

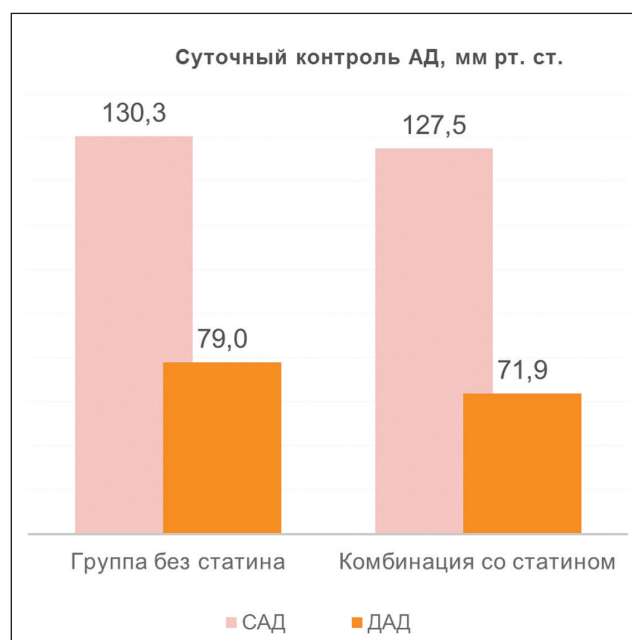
Проведенный анализ данных 1383 пациентов с АГ и дислипидемией, получавших лечение периндоприлом, индапамидом и розувастатином (ПИР), продемонстрирован в рамках многоцентрового неинтервенционного исследования SYNERGY [26], длившегося в течение 8 недель. 914 пациентов (66,1 %) ранее получали антигипертензивную терапию, а 439 (31,7 %) — липидоснижающую терапию. Терапия ПИР назначалась пациентам в нескольких различных режимах дозирования. По результатам исследования

было отмечено значимое снижение уровней систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЛПНП во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). Это продемонстрировало адекватный антигипертензивный и гиполлипидемический эффект всех схем лечения. Наибольшее снижение САД было отмечено в группе ПИР 8 + 2,5 + 20 мг ($36,2 \pm 12,3$ мм рт. ст.), наибольшее снижение ДАД — в группе периндоприл + розувастатин (8 + 10 мг). Среднее снижение уровня ЛПНП при комбинированном лечении колебалось в пределах от 0,62 ммоль/л в группах ПИР 2 + 0,625 + 5 мг и ПИР 8 + 2,5 + 5 мг до 1,78 ммоль/л в группе ПИР 8 + 2,5 + 20 мг. Данная терапия привела к значимому снижению уровня АД во всех группах лечения. Также было отмечено дозозависимое снижение уровней САД и ЛПНП. Переносимость всех схем лечения была удовлетворительной.

В 2020 году в рамках ретроспективного обсервационного исследования [27] с участием 1827 пациентов была проанализирована связь между терапией статинами и амбулаторным контролем АД у пациентов с эссенциальной АГ. При анализе учитывались активный статус курения, индекс массы тела и данные суточного мониторирования АД (СМАД). Пациенты, принимавшие розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг, были определены как получающие высокоинтенсивную терапию. Средний возраст пациентов составил $58,1 \pm 13,8$ года, 55 % пациентов мужчины. У всех пациентов, принимающих статины (402 (22 %)), отмечены более низкие показатели СМАД ($-2,8/-7,1$ мм рт. ст., $p < 0,001$), дневного АД ($-3,3/-7,6$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и ночного АД ($-2,5/-6,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$). На основе полученных результатов был сделан вывод о том, что терапия статинами может быть ассоциирована с лучшим амбулаторным контролем АД (рис. 1). Важно отметить, что на полученные результаты интенсивность проводимого антигипертензивного лечения не влияла.

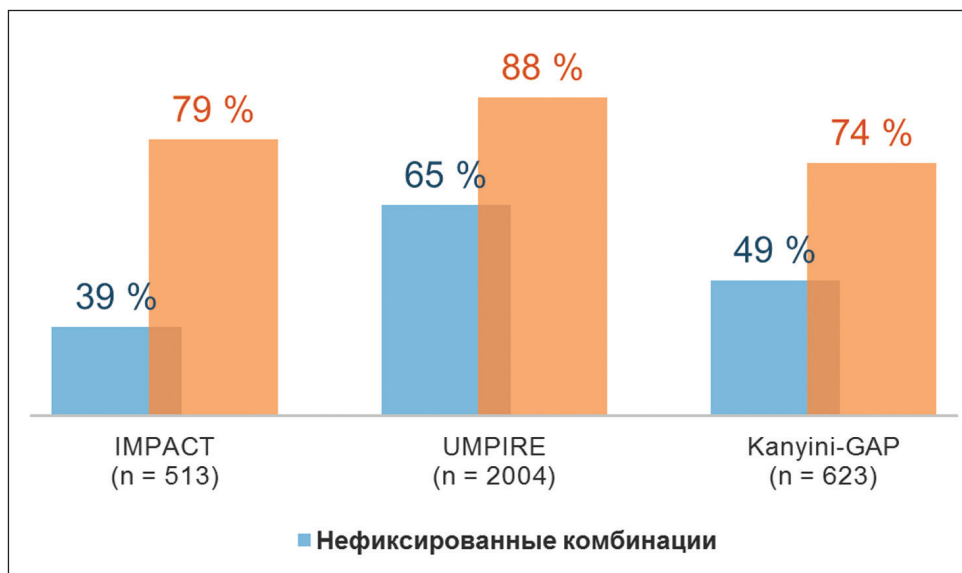
Эффективность комбинированных препаратов также была продемонстрирована в трех клинических исследованиях [28], которые были выполнены и проанализированы на основе единого протокола исследования с небольшими локальными адаптациями: UMPIRE [29] с участниками из Великобритании, Ирландии, Нидерландов и Индии; IMPACT был проведен в Новой Зеландии [30], а Kanyini-GAP — в Австралии [31]. В проспективный метаанализ было включено 3140 пациентов (75 % мужчин, средний возраст 62 года) с известными ССЗ атеросклеротического генеза или установленным высоким сердечно-сосудистым риском. Средний период наблюдения составил 15 месяцев (межквартильный диапазон: от 12 до 21). Исходно 87 % пациентов

Рисунок 1. Суточный контроль артериального давления на фоне применения фиксированных комбинаций с включением статина и без статина



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

Рисунок 2. Приверженность при терапии нефиксированными комбинациями и комбинированными полипиллами у пациентов с высоким риском или уже установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями



принимали антитромбоцитарные препараты, 84 % статины и 61 % два лекарственных препарата для снижения АД. Участники были рандомизированы на две группы — группу пациентов, получающих полипилл, и группу пациентов, продолжающих принимать ранее рекомендованную терапию (рис. 2). Для пациентов, получающих полипилл, были доступны два варианта: первый включал в себя 75 мг

аспирина, 40 мг симвастатина, 10 мг лизиноприла и 50 мг атенолола, второй — 75 мг аспирина, 40 мг симвастатина, 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов, принимающих полипилл, отмечены более высокая приверженность к комбинированной терапии (80 % против 50 %, отношение рисков 1,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) от 1,32 до

1,90; $p < 0,001$), более низкое САД ($-2,5$ мм рт. ст.; 95 % ДИ, от $-4,5$ до $-0,4$; $p = 0,02$) и более низкий уровень ЛПНП ($-0,1$ ммоль/л; 95 % ДИ, от $-0,2$ до $0,0$; $p = 0,04$).

Антигипертензивная и гиполипидемическая эффективность комбинированного препарата Роксатенз-инда определяется эффектами основных классов, входящих в состав комбинации. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является обязательным компонентом антигипертензивной терапии, поскольку снижает системную вазоконстрикцию, блокируя тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы, замедляет процессы пролиферации клеток, замедляет процесс ремоделирования сосудов, предотвращая гипертрофию миокарда, развитие фиброза и дилатацию левого желудочка. Возможность использования комбинированного препарата, обеспечивающего эффективный контроль АД и липидного спектра, позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев сердечно-сосудистого континуума, добиться увеличения приверженности пациента к лечению и тем самым улучшить его прогноз и качество жизни. Совокупность препаратов разных классов в одной таблетке и большой выбор различных дозировок позволяют достичь снижения стоимости препарата, также способствуя увеличению приверженности лечению.

Финансирование / Funding

Данная статья опубликована при поддержке фармацевтической компании KRKA (Словения). / The paper is supported by KRKA (Slovenia).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Перова Н. В., Гомыранова М. В., Литинская О. А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115–23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115–23. In Russian].
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144

3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681.
4. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol. 2020; zwaa047. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
7. Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д., Имаева А. Э., Лукьянов М. М., Артамонова Г. В. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):44–51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51 [Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, Имаева AE, Lukyanov MM, Artamonova GV et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(4):44–51. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51. In Russian].
8. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., Артамонова Г. В., Гатагонова Г. В., Дупляков Д. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ESSE-RF. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 In Russian].
9. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Г. В. и др. Артериальная гипертония 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 [Boytskov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ESSE. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
10. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2004;25(6):484–491.
11. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 In Russian].

12. 2018 ESC/ESH clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2019;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

13. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high-risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137–145.

14. Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(6):659–666. doi:10.1001/archinte.166.6.659

15. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9

16. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250

17. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New Engl J Med*. 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoA0801369

18. Izzo JL, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88(5):1257–1271. doi:10.1016/j.mcna.2004.06.002

19. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0

20. Schuster H, Fox J. Investigating cardiovascular risk reduction — the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Exp Opin*. 2004;5(5):1187–1200.

21. Сусеков А. В. Клинические исследования с розувастатином из проекта GALAXY в контексте новых Рекомендаций EAS/ESC 2016 по дислипидемиям. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):32–40. [Susekov AV. Clinical studies of rosuvastatin from the GALAXY project in the context of the new EAS/ESC-2016 recommendations on dyslipidemia. Part 1. *Consilium Medicum*. 2017;19(12):12–19. doi:10.26442/2075-1753_19.12.12-19. In Russian].

22. Al Sifri SN, Almahmeed W, Azar S, Okkeh O, Bramlage P, Jünger C et al. Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS) — Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment. *PLoS One*. 2014;9(1):e84350. doi:10.1371/journal.pone.0084350

23. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA et al. Cholesterol target value attainment and lipid-

lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis*. 2017;266:158–166. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013

24. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2016;374(21):2032–2043. doi:10.1056/NEJMoA1600177

25. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665–2712.

26. Драпкина О. М., Лишута А. С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):454–462. [Drapkina OM, Lishuta AS. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):454–462. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462 In Russian].

27. Spannella F, Filippini A, Giulietti F, Di Pentima C, Bordoni V, Sarzani R et al. Statin therapy is associated with better ambulatory blood pressure control: a propensity score analysis. *J Hypertens*. 2020;38(3):546–552. doi:10.1097/HJH.0000000000002276

28. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A et al. Effectiveness of fixed dose combination medication (“polypills”) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol*. 2016;205:147–156. doi:10.1016/j.ijcard.2015.12.015

29. Thom S, Poulter M, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):918–929.

30. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *Br Med J*. 2014;348:g3318. doi:10.1136/bmj.g3318

31. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):920–930. doi:10.1177/2047487314530382

Информация об авторах

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ «ПМ», руководитель центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Research, Head, Hypertension Research Department, Head, Public Healthcare Department, Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru;

Asiiat S. Alieva, MD, PhD, Head, Laboratory of Lipid Disorders and Atherosclerosis, WCRC for Personalized Medicine, Head, Centre of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: alieva_as@almazovcentre.ru.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

**Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия»
в агентстве «Роспечать» на 2021 год
на персональный адрес или подписаться коллективно
(в этом случае журнал будет доставлен вам на работу).
Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.**

Ф.СП-1	Министерство связи РФ АБОНЕМЕНТ на _____ журнал 36876 Индекс издания «Артериальная гипертензия» (наименование издания) Количество комплектов на 202__ год по месяцам <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																												
	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА <table style="width: 100%; text-align: center; font-size: small;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px;">ПВ</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px;">место</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px;">СП тер.</td> <td>на _____ журнал</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; text-align: center;"> 36876 </td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> <td style="text-align: right; font-size: x-small;">Индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="5">«Артериальная гипертензия»</td> </tr> <tr> <td colspan="5">(наименование издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">стои- мость</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">подписки</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">руб.</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">коп.</td> <td rowspan="2" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">переадресовки</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">_____ руб.</td> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">_____ коп.</td> </tr> <tr> <td colspan="5"> на 202__ год по месяцам </td> </tr> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда (почтовый индекс) (адрес) Кому (фамилия, инициалы)													ПВ	место	СП тер.	на _____ журнал	36876					Индекс издания	«Артериальная гипертензия»					(наименование издания)					стои- мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов		переадресовки	_____ руб.	_____ коп.	на 202__ год по месяцам					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
ПВ	место	СП тер.	на _____ журнал	36876																																																																			
				Индекс издания																																																																			
«Артериальная гипертензия»																																																																							
(наименование издания)																																																																							
стои- мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов																																																																			
	переадресовки	_____ руб.	_____ коп.																																																																				
на 202__ год по месяцам																																																																							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																												