

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова

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

Ротарь О. П. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (США)

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. (Канада)

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)

Занкетти А. (Милан, Италия)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Моисеев В. С. (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)

Чурина С. К. (Санкт-Петербург)

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 Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования,
импакт-фактор РИНЦ (2014) 0,676

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Герцен К. 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: 8 (812) 702-37-33.

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

**Almazov Federal North-West
Medical Research Centre**

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

Konradi A.O. (St Petersburg)

VICE-EDITORS

Baranova E. I. (St Petersburg)

Tsyrlin V. A. (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Rotar O. P. (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

Korostovtseva L. S. (St Petersburg)

Ratova L. G. (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (USA)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Z. 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 (Canada)
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)
S. K. Churina (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)
V. S. Moiseev (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
A. Zanchetti (Milan, Italy)
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 recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications

The Journal is included
in the Russian Citation Index,
RCI impact-factor (2014) 0,676

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 Gertsen K. 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 do 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 re-use,
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:

Content:

- 224** Ротарь О. П. **Эпидемиология: вчера, сегодня, завтра (краткий экскурс в историю эпидемиологии и обзор наиболее актуальных проблем)**
- 231** Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Коростовцева Л. С., Дубровская О. Б., Солнцев В. Н., Конради А. О. **Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее — метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты?**
- 241** Алиева А. С., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Васильева Е. В., Солнцев В. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. **Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ)**
- 252** Индукаева Е. В., Макаров С. А., Огарков М. Ю. **Прогнозирование риска низкой приверженности мероприятиям по вторичной профилактике артериальной гипертензии у работников угольных разрезов**
- 259** Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., Мустафина О. Е. **Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии**
- 267** Мулерова Т. А., Груздева О. В., Максимов В. Н., Воевода М. И., Огарков М. Ю. **Генетические маркеры сердечно-сосудистых факторов риска и артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории**
- 276** Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов Д. О., Есипенко О. В. **Гендерные различия в риске развития артериальной гипертензии у населения с высоким уровнем личностной тревожности в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)**
- 224** Rotar O. P. **Epidemiology: yesterday, today, tomorrow (brief overview of history and current issues)**
- 231** Rotar O. P., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Korostovtseva L. S., Dubrovskaya O. B., Solntsev V. N., Konradi A. O. **Subclinical target organ damage in mentally working employees: what is the key factor — metabolic syndrome as a cluster or its components?**
- 241** Alieva A. S., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Vasilieva E. V., Solntsev V. N., Rotar O. P., Konradi A. O. **Subclinical vascular damage markers in St Petersburg inhabitants (ESSE-RF study)**
- 252** Indukaeva E. V., Makarov S. A., Ogarkov V. Yu. **Prediction of low adherence to the secondary prevention of hypertension in coal miners**
- 259** Timasheva Y. R., Nasibullin T. R., Imaeva E. B., Mirsaeva G. Kh., Mustafina O. E. **Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension**
- 267** Mulerova T. A., Gruzdeva O. V., Maksimov V. N., Voevoda M. I., Ogarkov M. Yu. **Genetic markers of cardiovascular risk factors and arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria**
- 276** Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V., Panov D. O., Esipenko O. V. **Gender differences of hypertension risk in population with the high level of personal anxiety in Russia/Siberia (WHO program «MONICA-psychosocial»)**

Содержание:

Content:

- 286** Афлитонов М. А., Парцерняк С. А., Мироненко А. Н., Прошай Г. А., Топанова А. А., Парцерняк А. С. **Особенности экскреции мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста**
- 294** Руюткина Л. А., Яхонтов Д. А., Ахмерова Е. В. **Факторы, влияющие на сосудистую реактивность и скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа**
- 301** Бородин Н. В., Лышова О. В. **Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией**
- 309** Куликов А. Н., Кучмин А. Н., Казаченко А. А., Галактионов Д. А., Уманская Е. П. **Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во время сна**
- 319** Моносова К. И., Баранова Е. И., Пиотровская В. Р., Шляхто Е. В. **Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением**

- 286** Aflitonov M. A., Partsernyak S. A., Mironenko A. N., Proschay G. A., Topanova A. A., Partsernyak A. S. **Melatonin excretion in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders**
- 294** Ruyatkina L. A., Yakhontov D. A., Akhmerova E. V. **Factors affecting the vascular reactivity and glomerular filtration rate in young and middle-aged hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus**
- 301** Borodin N. V., Lyshova O. V. **Electrocardiographic parameters of myocardial electrical instability in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and newly diagnosed arterial hypertension**
- 309** Kulikov A. N., Kuchmin A. N., Kazachenko A. A., Galaktionov D. A., Umanskaya E. P. **The cardiologic masks of obstructive sleep apnea syndrome**
- 319** Monosova K. I., Baranova E. I., Piotrovskaya V. R., Shlyakhto E. V. **Role of endocannabinoid serum levels in cognitive impairments in obesity and hypertension**



Глубокоуважаемые читатели!

Для многих из нас понятие «эпидемиология» ассоциируется в первую очередь с разделом в медицинских учебниках, посвященным распространенности заболеваний, хотя в наше время мы ежедневно используем результаты эпидемиологических исследований независимо от типа нашей деятельности — научной или клинической. Научные сотрудники используют методы планирования и проведения исследований, анализа данных, а клиницисты применяют алгоритмы диагностики и лечения в рамках «доказательной медицины» по результатам рандомизированных исследований. Эпидемиология в России сейчас переживает расцвет в связи с повышенным вниманием к вопросам профилактики неинфекционных заболеваний во всем мире. С учетом этого особенно актуальными представляются данные новосибирских эпидемиологов, которые наблюдают пациентов с 1994 года в рамках программы ВОЗ «MONICA», а также результаты нового проспективного национального исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), инициированного в 2012 году в 13 регионах России.

Вероятно, эпидемиология — одна из немногих наук, которая учитывает этнические особенности вопреки утверждению Чехова, что национальной науки нет, как нет национальной таблицы умножения. В этом аспекте особенно интересны результаты исследований по изучению особенностей состояния здоровья не только жителей Санкт-Петербурга и Новосибирска, но и народностей Горной Шории или Башкортостана. Продемонстрированы данные как в популяционной выборке, в которую участники отобраны случайным образом, так и в группах пациентов с определенной патологией и организованных коллективах.

Искренне надеюсь, что рекомендованные статьи позволят вам изменить свое представление об эпидемиологии и эпидемиологических исследованиях в России.

С уважением,

к. м. н., заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
О.П. Ротарь

Эпидемиология: вчера, сегодня, завтра (краткий экскурс в историю эпидемиологии и обзор наиболее актуальных проблем)

О. П. Ротарь

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

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
15.06.15 и принята к печати 24.06.15.

Резюме

Эпидемиология занимается изучением распространенности и детерминант болезней с главной целью — контролировать и предотвратить проблемы со здоровьем. История развития, цели и задачи эпидемиологии до сих пор остаются неясными для ученых и врачей, хотя современная доказательная медицина базируется на результатах эпидемиологических исследований, как наблюдательных, так и интервенционных. В статье описаны главные вехи развития и смены парадигм в эпидемиологии — от первых попыток эпидемиологического анализа Джона Граунта до современного парадокса профилактики Джеффри Роуза. В рамках «эпидемиологического сдвига» в структуре заболеваемости и смертности населения неинфекционные заболевания являются доминирующей причиной летальности с большим вкладом сердечных и цереброваскулярных причин, хронической болезни легких и метаболических нарушений, онкологических заболеваний, травм и стресс-обусловленных расстройств. В настоящее время эпидемиология продолжает развиваться: становятся популярными популяционная генетика, эпидемиология окружающей среды и старения, фармакоэпидемиология, а также трансляционный аспект эпидемиологических исследований. В разделе проблем современной эпидемиологии рассматриваются вопросы хранения и обработки «Больших данных», а также необходимость усовершенствования хранения и конфиденциальности данных в рамках новых видов эпидемиологических исследований.

Ключевые слова: эпидемиология, история, наблюдательные исследования, неинфекционные заболевания.

Для цитирования: Ротарь О. П. Эпидемиология: вчера, сегодня, завтра (краткий экскурс в историю эпидемиологии и обзор наиболее актуальных проблем). Артериальная гипертензия. 2015;21(3):224–230. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-224-230.

Epidemiology: yesterday, today, tomorrow (brief overview of history and current issues)

O. P. Rotar

Almazov North-West Federal Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Tel: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Received 15 June 2015;
accepted 24 June 2015.*

Abstract

Epidemiology studies prevalence and determinants of diseases in order to control and prevent health problems. History, aims and tasks of epidemiology are still unclear for researchers and clinicians, although modern evidence-based medicine is based on results of epidemiological observational and interventional studies. Paper gives an overview of epidemiology development and paradigm changes since first attempts by John Graunt until modern conception of prevention paradox suggested by Geoffrey Rose. There is a phenomenon of “epidemiological transition” which is associated with the predominance of non-communicable diseases, in particular, of cardio- and cerebrovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic disorders, oncological diseases, traumas and stress-related problems, as the main reasons of morbidity and mortality. Currently, there is further progress in epidemiology — population genetics, environmental epidemiology and aging, pharmacoepidemiology and translational epidemiology are becoming more and more popular. Among modern problems of epidemiology, the storing and analysis of Big Data, as well as the necessity of the improvement in data storage and privacy are among the main issues under discussion.

Key words: epidemiology, history, observation trials, non-infectious diseases.

For citation: Rotar OP. Epidemiology: yesterday, today, tomorrow (brief overview of history and current issues). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):224–230. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-224-230.

В 2007 году в одном из номеров журнала *New York Times Magazine* сенсационной статьей стал материал с названием «Much of what we're told about diet, lifestyle, and disease is based on epidemiologic studies. What if it is just bad science?» («Многое, что мы знаем о диете, образе жизни и болезнях, базируется на данных эпидемиологических исследований. А что, если проблема в самой науке?»). Такое общественное отношение было обусловлено отсутствием воспроизводимости данных наблюдательных исследований в рамках клинических исследований и было свойственно лишь одному из периодов недоверия и критики эпидемиологии со стороны общественности [1]. Одним из ярких примеров является исследование связи гормонозаместительной

терапии с риском сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе в конце XX века. При проведении проспективного наблюдательного исследования 70 000 женщин в рамках Nurses' Health Study было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых катастроф у женщин без предшествующих осложнений на фоне приема постменопаузальной гормонозаместительной терапии [2]. Положительные результаты наблюдательного исследования были подвергнуты сомнению из-за несовершенства методологического подхода. В последующих клинических рандомизированных исследованиях, включая Women's Health Initiative, не было получено данных о кардиопротективном эффекте гормонозаместительной терапии, что вы-

звало критику эпидемиологических обсервационных исследований [3]. В настоящее время дебаты завершились консенсусом, суть которого в том, что при определении показаний к гормонозаместительной терапии необходим индивидуальный подход с учетом симптоматики и уровня сердечно-сосудистого риска, а также что гормонозаместительная терапия более эффективна у пациенток моложе 60 лет и с длительностью менопаузы менее 10 лет [4].

История развития, цели и задачи эпидемиологии до сих пор остаются неясными для ученых и врачей, которые, даже порой не зная об этом, в своей работе используют результаты эпидемиологических исследований.

Как зарождалась эпидемиология? В 1662 году Джон Граунт (John Graunt), лондонский галантерейщик, опубликовал свой известный научный труд — «Natural and Political Observations ... Made upon the Bills of Mortality» («Природные и политические наблюдения... выполненные на основании отчетов о смертности») и этим положил начало эпидемиологии [5]. Граунт был первым, кто заметил, что количество рождений и смертей у мужчин превышает таковое у женщин (14 к 13) и что, несмотря на более высокую смертность, мужчинам свойственна меньшая заболеваемость по сравнению с женщинами. Граунт впервые описал высокую смертность у детей, заметив, что треть их умирает в возрасте до 5 лет. Эпидемиология зародилась в Англии благодаря аккуратному ведению записей о состоянии здоровья населения, которые являлись средством и стимулом для мониторинговой статистики смертности и заболеваемости. Только спустя два века после выдающейся работы Граунта ученый Уильям Фарр (William Farr), в течение 40 лет занимавший должность переписчика в Центральном регистрационном бюро Лондона, заложил основы эпидемиологии XX века, выполнив статистическую обработку большого и тщательно собранного массива данных о жизни британцев.

Однако большинство учебников и ученых признает отцом эпидемиологии Джона Сноу (John Snow) благодаря его выдающейся работе во время эпидемии холеры в Лондоне в 1854 году. Детальное изучение распространения случаев болезни в Лондоне с помощью инновационного в то время картирования позволило Джону Сноу предположить водный путь передачи холеры, а не воздушный (миазмы), как предполагалось ранее. Исследование Сноу послужило толчком к развитию эпидемиологии и совершенствованию систем водоснабжения и канализации [6].

Глобальный профиль болезней и факторов риска значительно изменился со времен Джона Сноу. В настоящее время мы знаем, что неинфекционные заболевания (сердечно-сосудистые и онкологические) являются ведущей причиной инвалидизации и смертности, и их вклад растет по причине эпидемиологического и демографического сдвига. На основании изменений рождаемости, смертности и структуры заболеваемости в 1971 году американским эпидемиологом А. Р. Омраном была предложена теория «эпидемиологического сдвига» [7]. Она подразумевает 3 стадии развития человечества. Первая стадия («возраст мора и голода») характеризовалась высокой смертностью по причине эпидемий, голода и войн, высокой рождаемостью и низкой продолжительностью жизни (20–40 лет). В этой стадии главной причиной смерти были инфекционные и паразитарные болезни, особенно среди детей и женщин детородного возраста. Во время второй стадии («возраст отступающих пандемий») снизилась смертность, постепенно уменьшилась рождаемость, а средняя продолжительность жизни увеличилась примерно до 55 лет. Главными определяющими факторами в этой фазе сдвига являлись санитарные улучшения, контроль основных вспышек инфекционных заболеваний и медицинские открытия (включая антибиотикотерапию, контрацепцию). Хотя инфекционные заболевания остаются основной причиной смерти, растет доля неинфекционных. Третья стадия («возраст дегенеративных заболеваний») сопровождается сниженной и относительно стабильной низкой смертностью и увеличенной продолжительностью жизни более 70 лет (популяция имеет возможность стареть). В этой стадии неинфекционные заболевания остаются доминирующей причиной смерти с большим вкладом кардио- и цереброваскулярных причин, хронической болезни легких и метаболических нарушений, онкологических заболеваний, травм и стресс-обусловленных расстройств [8]. Мы в настоящее время находимся в третьей стадии, когда эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний идет на убыль в наиболее развитых странах, но становится важнейшей проблемой в странах «третьего мира». Сердечно-сосудистая смертность уже превышает количество смертей от инфекционных болезней во многих развивающихся странах Латинской Америки и Азии.

Значимый рост интереса к эпидемиологическим исследованиям пришелся на период после окончания Второй мировой войны, когда были инициированы многие крупные исследования для улучшения здоровья населения: клинические исследования по централизованному фторированию питьевой

воды, вакцинация против полиомиелита и знаменитое Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study). Именно по результатам Фрамингемского исследования были впервые получены данные о связи факторов риска (артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии) с сердечно-сосудистой заболеваемостью [9], а также о связи курения с риском развития рака легких [10].

Одним из важных этапов развития эпидемиологии является описание в 1985 году Джеффри Роузом парадокса профилактики, который формулируется следующим образом: у большего числа человек с низким риском может быть больше случаев заболевания по сравнению с небольшим количеством пациентов высокого риска. Другими словами, профилактические меры, которые приносят большую пользу обществу, могут иметь небольшое значение для каждого человека в отдельности, и наоборот. Например, для того, чтобы предотвратить одну смерть по причине дорожно-транспортного происшествия, ремнями безопасности должны быть регулярно пристегнуты несколько сотен участников дорожного движения [11]. В 1980-е годы также сформировалось направление доказательной медицины (evidence based medicine), которая стала синонимом медицинской практики, основанной на сведениях, полученных в исследованиях высокого качества.

Эпидемиология возникла как наука об эпидемиях. Понятие эпидемии, существовавшее в те времена, совпадает с современным представлением: это заболевание множества людей в относительно короткие сроки. Будучи частью медицины, эпидемиология отличается подходом к проблеме болезни: врач рассматривает особенности пациента и помогает именно ему, а эпидемиолог изучает различия и общие свойства больных, чтобы помочь большим группам пациентов. Эпидемиология занимается распространенностью и детерминантами болезней с главной целью — контролировать и предотвратить проблемы со здоровьем. В 1978 году А. Лилиенфельд проиллюстрировал, как изменилось понятие эпидемиологии за последние 50 лет [12]. Он демонстрирует, что предмет трансформировался в дисциплину, но до сих пор многими воспринимается как «наука об эпидемиях», а термин «распространенность» является базовым для всех определений. Описываются случаи, когда некоторые врачи считают эпидемиологов специалистами в области дерматологии, которые специализируются на заболеваниях эпидермиса.

Помимо видимого улучшения проблем со здоровьем по результатам мировой статистики, до сих пор существуют нерешенные проблемы: ментальное здоровье, аллергия, ожирение, гиподинамия

и пищевые привычки. Также существует большое социальное различие в проблемах здоровья [13]. Неравенство означает несправедливость, но нет ничего несправедливее бедности. Ни один фактор риска в эпидемиологии не обладает такой силой, как бедность; она — определяющий фактор того, где, как и от чего умереть. Исследования в области общественного здоровья и эпидемиологии направлены на верификацию механизмов, ведущих к неравенству, а также мер по их предупреждению.

В настоящее время эпидемиология продолжает развиваться — становятся популярными генетическая эпидемиология в рамках персонализированной медицины, эпидемиология окружающей среды и эпидемиология всей продолжительности жизни, применяются новые методы: метаанализы, кластерная рандомизация в трайлах, многоуровневые методы анализа [14].

В настоящее время в эпидемиологии обозначены следующие приоритетные направления [15, 16]:

1) *Популяционная генетика* активно развивается, и новые технологии в области хранения образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), генотипирования и секвенирования генома привели к формированию очень больших мультикогортных консорциумов, которые позволили определить обычно небольшие эффекты генетических вариантов. С точки зрения общественного здоровья эти данные имеют разочаровывающую незначимость — они не объясняют вариацию болезней в популяции, но с биологической точки зрения кандидатный полиморфизм и геномассоциированные исследования имеют большое патофизиологическое значение. Новыми горизонтами в этой области являются изучение эпигенетических изменений в белках гистонов и метилирование ДНК (контролируют экспрессию генов), протеомика и среда-ген взаимодействие, которые, возможно, помогут эпидемиологам лучше объяснить вариабельность болезней в популяционных исследованиях. Контроль транскрипции ДНК (как ДНК самой по себе) является наиважнейшим инструментом при стратификации риска в популяции и целью при профилактических вмешательствах. В этой ситуации особо важно помнить о конфиденциальности данных участников исследования, так как сканирование всего генома предоставляет новый уровень информации, который позволяет уникально идентифицировать индивидуума. Это требует повышения образованности общества, улучшения процесса получения согласия пациентов и модернизации системы хранения генетических данных [17].

2) *Фармакоэпидемиология* — область, где эпидемиологическое мышление применяется для оценки

необходимости и возможности применения медикаментов и медицинских приспособлений. Этому уже есть успешные примеры в истории фармакоэпидемиологии: подтверждение опасности применения (например, аденокарцинома влагалища у молодых женщин, матери которых во время беременности получали гормональную терапию диэтилstilбэстролом), отклонение гипотезы о возможной опасности применения (нет связи между применением противорвотного препарата бендектина для лечения токсикоза и риском врожденных пороков) того или иного средства, демонстрация профилактического действия препарата (например, аспирин для снижения риска сердечно-сосудистых катастроф), способствование более активному применению лекарства (например, недостаточное применение бета-блокаторов у пациентов с инфарктом миокарда, приводящее к повышению смертности в этой группе пациентов).

3) *Эпидемиология окружающей среды*: помимо модернизации методик определения и оценки распределения химических, биологических и радиоактивных агентов, проводится поиск новых мониторинговых систем и маркеров оценки индивидуальной экспозиции. Появилась новая подспециальность — экоэпидемиология, которая нацелена на изучение отношений между здоровьем человека и динамикой глобальных экологических изменений [19].

4) *Болезнь и образ жизни*. Эпидемия ожирения и сахарного диабета — катастрофическая ситуация с распространенностью ожирения и сахарного диабета, которые также ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, — требует организации новых интервенционных эпидемиологических исследований для моделирования факторов риска внешней среды.

5) *Эпидемиология старения* — возможно, наиболее значимым и убедительным успехом эпидемиологии и общественного здоровья является увеличение число людей, доживших до пожилого возраста. Система здравоохранения сталкивается с новыми проблемами: урбанизация и увеличение продолжительности жизни привели к увеличению числа больных на обоих концах социальной лестницы. Единственным путем снижения социального бремени увеличившегося числа пожилых людей может быть увеличение времени активной жизни за счет уменьшения инвалидизации и деменции. Изучение здорового старения приведет к определению новых маркеров риска, новых стратегий лечения. В клинические исследования редко включаются пациенты старше 70 лет, что требует планирования новых трайлов у этой категории пациентов с ис-

пользованием физической и когнитивной функции как первичных конечных точек [20].

6) *Эпидемиология инфекционных заболеваний* — на смену временному торжеству эпидемиологии и общественного здоровья над инфекционными заболеваниями пришли микробная устойчивость и пандемии неизвестных до этого момента возбудителей, например, вируса иммунодефицита человека. Внедрение новых лабораторных технологий привело к улучшению описания микроорганизмов и выявлению определенных патогенных агентов (метициллинрезистентный золотистый стафилококк), а также к идентификации патогенных микроорганизмов как причины болезней, которые ранее считались неинфекционными (например, *Helicobacter pylori* и рак желудка, вирус папилломы человека и рак шейки матки) [21]. Несколько современных трендов влияют на будущий контроль инфекционных заболеваний. Во-первых, наша возрастающая глобальная экономическая взаимозависимость позволяет инфекционным заболеваниям «путешествовать» по миру с обменом товаров, услуг и людей. Во-вторых, существует недостаточное количество международных и межправительственных соглашений для надзора, предотвращения и контроля болезней, что приводит к ограниченной безопасности. В-третьих, климатические изменения могут повлиять на распространенность патогенных агентов и уязвимость населения. Например, после ураганов нарушение водоснабжения и санитарных условий может создавать благоприятную среду для вспышки инфекции [22].

Эпидемиологам предстоит много открытий, включая симбиоз «человек-бактерия». «Микробиом», существующий в организме человека, имеет в 100 раз большее количество генов и участвует во многих процессах: модуляция энергетического метаболизма, иммунный ответ, образование витаминов и метаболизм препаратов [23].

7) *Big Data (Большие данные)*. Наиболее прямой способ определения понятия «Большие данные» — это данные, которые не помещаются на жестком диске одного компьютера и которые невозможно обработать с помощью традиционных в этой области инструментов. В качестве определяющих характеристик для «Больших данных» отмечают «три V»: объем (англ. volume, величина физического объема), скорость (англ. velocity, в значении как скорости прироста, так и необходимости высокоскоростной обработки и получения результатов), многообразие (англ. variety, в смысле возможности одновременной обработки различных типов данных). Для эпидемиологов это использование и интерпретация очень больших и сложных баз

данных, которые получены вследствие слияния когорт, омикс-технологий, хранящихся в электронном виде данных и многочисленных средств социальной среды и коммуникации. Внушительное увеличение мощности компьютеров, объема памяти и способностей для хранения данных позволили объединить данные многочисленных популяционных центров и различных исследований [24]. Институты здравоохранения ежедневно собирают огромное количество данных, которые в большинстве случаев остаются в виде неразборчивых записей в медицинской карточке. Компьютерные технологии обработки больших объемов данных могут принципиально изменить сегодняшнюю медицину и создать новый системный подход к диагностике и лечению пациентов. Сбор и обработка максимального количества данных о пациенте, его образе жизни, привычках, предпочтениях и наследственности позволят лечащему врачу предупреждать пациента о грозящих конкретно ему рисках, а также замечать симптомы на самых ранних этапах заболевания. Сбор «Больших данных» возможен только при командном подходе. Командная наука является одним из современных трендов и подчеркивает значимость взаимодействия специалистов из различных научных дисциплин [25]. В идеале в когортных исследованиях должна собираться информация с использованием подхода наблюдения на протяжении всей жизни, с документированием медицинской истории (включая информацию о воздействии) и достаточную коллекцию биологических образцов. Когортные исследования должны осуществляться как консорциум нескольких центров, комбинация проводимых исследований или централизованный подход, как это было сделано в Биобанке Великобритании (United Kingdom Biobank). Для комплексного обследования в этом исследовании было включено более 500 тысяч человек с 2007 по 2010 годы с последующим наблюдением [26].

8) *Трансляционные исследования* направлены на ускорение внедрения научных открытий в практику и улучшение состояния здоровья, то есть на движение от фундаментальной науки к клиническому применению [27]. Эпидемиология участвует в этом процессе с помощью 4 способов: междисциплинарное взаимодействие, многоуровневый анализ, использование инновационных технологий и интегрирование знаний из фундаментальной, клинической и популяционной науки [28]. Трансляционный вклад эпидемиологии возможен в эпоху большей осведомленности потребителей, доступности информации о здоровье и широкой коммуникации посредством интернета, мобильных технологий и социальных медиа.

Одним из современных способов формирования когорт в эпидемиологии является интернет, где формируются «е-когорты». Главными достоинствами такого подхода являются удобство и экономическая эффективность: не требуются визиты пациентов в исследовательский центр, опросники заполняются онлайн, возможно вовлечение большого количества участников, но главными недостатком зачастую является отсутствие достоверности информации. Одним из известных проектов в этой области является исследование Health eHeart Study (Исследование «Здоровое электронное сердце»), в которое планируется включить около миллиона участников с использованием мобильных технологий. Проект стартовал в 2013 году и позиционируется как цифровой вариант Фрамингемского исследования, в котором участники заполняют данные о себе, используют цифровые приложения и сенсоры для определенных биологических измерений, например, артериального давления [29].

Однако при обсуждении новых методологических подходов и инновационных решений в эпидемиологии не стоит забывать о человеческой сущности. Большинство значительных проблем со здоровьем во всем мире можно решить с помощью изменений поведенческих привычек, будь то рекомендации меньше есть, больше двигаться, не курить или практиковать безопасный секс [30]. Приведем самый банальный пример: еще Джон Сноу рекомендовал мытье рук и личную гигиену для предотвращения холеры почти 160 лет назад. Поколения родителей с тех пор стараются сделать мытье рук рутинной привычкой у своих детей. Примерно 10 лет назад было доказано, что мытье рук с мылом снижает риск диареи на 47% и спасает около 1 миллиона жизней в развивающихся странах [31]. Факт предотвращения болезней с помощью мытья рук является общеизвестным фактом, однако это знание не транслируется в текущую практику. Так, при проведении экспериментального исследования в туалетах заправочных станций Великобритании было показано, что только 64% женщин и 32% мужчин моют руки с мылом после посещения туалета [32].

Не существует общепринятого определения «эпидемиолога», так как оно включает широкий спектр профессионалов от клиницистов до специалистов в организации здравоохранения с разнообразным уровнем подготовки в эпидемиологии. В настоящее время мир нуждается в большом количестве «Джонов Сноу» — эпидемиологов, которые бы подсчитывали случаи заболевания, исследовали их причины и были напрямую вовлечены в профилактические меры общественного здоровья.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ness RB, Rothenberg R. Critique of epidemiology: Changing the terms of the debate. *Ann Epidemiol.* 2007;17(12):1011–1012.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(12):933–941.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *J Am Med Assoc.* 2002;288(3):321–333.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *J Am Med Assoc.* 2007;297(13):1465–1477.
5. Graunt J. Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index and Made Upon the Bills of Mortality. New York: Arno Press; 1975.
6. Davey-Smith G. Behind the Broad Street pump: aetiology, epidemiology and prevention of cholera in mid-19th century Britain. *Int J Epidemiol.* 2002;31(5):920–932.
7. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q.* 1971;49(4):509–538.
8. Omran AR. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. *World Health Stat Q.* 1998;51:99–119.
9. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease — six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33–50.
10. Washington DC: Government Printing Office; 1964. Health: report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. DHEW publication no. (PHS) 1103.
11. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985;14(1):32–38.
12. Lilienfeld DE. Definitions of epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1978;107(2):87–90.
13. Embrett MG, Randall GE. Social determinants of health and health equity policy research: exploring the use, misuse, and nonuse of policy analysis theory. *Soc Sci Med.* 2014;108:147–55.
14. Commentary: Epidemiology and futurology — why did Rothman get it wrong? Cesar G Victora *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(4):712–713.
15. Ness R, Andrews E, Gaudino J Jr, Newman A, Soskolne C, Sturmer T et al. The future of epidemiology *Academic Medicine.* 2009;84(11):1631–1637.
16. Hiatt RA, Sulsky S, Aldrich MC, Kreiger N, Rothenberg R. Promoting innovation and creativity in epidemiology for the 21st century. *Ann Epidemiol.* 2013;23(7):452–454.
17. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: How can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med.* 2007;9(10):665–674.
18. Ness RB, Andrews EB, Gaudino JA Jr, Newman AB, Soskolne CL, Stürmer T, Wartenberg DE, Weiss SH. The future of epidemiology. *Acad Med.* 2009;84(11):1631–1637.
19. Soskolne CL, Butler CD, Ijsselmuiden C, London L, von Schirmding Y. Toward a global agenda for research in environmental epidemiology. *Epidemiology.* 2007;18(1):162–166.
20. Manton KG, Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and nonblack population above age 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6354–6359.
21. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518–527.
22. Frumkin H, Hess J, Luber G, Malilay J, McGeehin M. Climate change: The public health response. *Am J Public Health.* 2008;98(3):435–445. doi: 10.2105/AJPH.2007.119362
23. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355–1359.
24. Khoury MJ, Lam T, Ioannidis J, Hartge P, Spitz M, Buring J et al. Transforming epidemiology for 21st century medicine and public health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):508–516.
25. Hall KL, Feng AX, Moser RP, Stokols D, Taylor BK. Moving the science of team science forward: collaboration and creativity. *Am J Prev Med.* 2008;35(2 Suppl): S243–S249.
26. Collins R. What makes UK Biobank special? *Lancet.* 2012;379(9822):1173–1174.
27. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JP. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol.* 2010;172(5):517–524.
28. Lam TK, Spitz M, Schully SD, Khoury MJ. “Drivers” of Translational Cancer Epidemiology in the 21st Century: Needs and Opportunities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(2):181–188.
29. [Электронный источник]. — URL: <https://www.health-eheartstudy.org/>
30. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360(9343):1347–1360.
31. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(5):275–281.
32. Judah G, Aunger R, Schmidt WP, Michie S, Granger S, Curtis V. Experimental pretesting of hand-washing interventions in a natural setting. *Am J Public Health.* 2009;99, Suppl 2: S405–S411.

Информация об авторе

Ротарь Оксана Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Oxana P. Rotar, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Hypertension Epidemiology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее — метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты?

О. П. Ротарь, М. А. Бояринова, Е. В. Могучая,
Е. П. Колесова, Л. С. Коростовцева, О. Б. Дубровская,
В. Н. Солнцев, А. О. Конради

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

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
04.04.15 и принята к печати 20.05.15.*

Резюме

Целью исследования было оценить связь метаболического синдрома (МС) и его компонентов с маркерами субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) у относительно здоровых работников умственного труда. **Материалы и методы.** Из 1600 работников банка случайным образом были отобраны 383 участника хотя бы с одним компонентом МС и без сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст — $46,6 \pm 9,0$ года, преобладали женщины, составившие 66,3 %, $n = 254$). Всем пациентам проводились: антропометрия, исследование липидов, креатинина [с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)] и глюкозы натощак, эхокардиография [с оценкой индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)], ультразвуковое исследование сонных артерий [с оценкой атеросклеротических бляшек и комплекса «интима-медиа» (КИМ)], оценка сосудистой жесткости [с измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ)], лодыжечно-плечевого индекса, концентрации альбумина в разовой порции мочи. **Результаты.** У пациентов с МС ($n = 229$; 59,9 %) по сравнению с пациентами без МС значительно чаще регистрировались атеросклеротические бляшки [29 (12,7 %) против 9 (5,7 %), $p = 0,03$], а также были ниже значения СКФ ($81,3 \pm 13,1$ против $84,3 \pm 13,7$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,03$). При проведении множественного линейного регрессионного анализа выявлена значимая связь всех маркеров субклинического ПОМ с возрастом. Уровень АД коррелировал с ИММЛЖ и СРПВ, гиперхолестеринемия — с утолщением КИМ, гипертриглицеридемия — с СРПВ, а ИММЛЖ — с окружностью талии при стандартизации по полу и возрасту. МС не оказывал влияния на показатели маркеров ПОМ. **Выводы.** У женщин чаще регистрировалась гипертрофия левого желудочка (вероятно, за счет большей распространенности абдоминального ожирения), а у мужчин — ранние атеросклеротические изменения сонных артерий, возможно, за счет более часто встречающейся гипертриглицеридемии. С нарастанием количества компонентов МС наблюдалось ухудшение показателей по всем маркерам ПОМ, однако значимые различия касались только увеличения числа атеросклеротических бляшек, а также снижения СКФ. Наличие МС не было ассоциировано с выраженностью поражения органов-мишеней, отдельные

компоненты МС (АГ, ожирение, дислипидемия) и возраст были основными факторами, ассоциированными с функционально-структурными изменениями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: субклиническое поражение органов-мишеней, метаболический синдром, гипертрофия левого желудочка, ожирение, артериальная гипертензия, работники умственного труда.

Для цитирования: Ротарь О. П., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Коростовцева Л. С., Дубровская О. Б. и др. Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее — метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты? Артериальная гипертензия. 2015;21(3):231–240. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-231-240.

Subclinical target organ damage in mentally working employees: what is the key factor — metabolic syndrome as a cluster or its components?

O. P. Rotar, M. A. Boyarinova, E. V. Moguchaya,
E. P. Kolesova, L. S. Korostovtseva, O. B. Dubrovskaya,
V. N. Solntsev, A. O. Konradi

Almazov North-West Federal Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oxana P. Rotar,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Tel: +7(812)702–37–56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Received 4 April 2015;
accepted 20 May 2015.

Abstract

Objective. To estimate the association between metabolic syndrome (MS) and its components with markers of subclinical target organ damage (TOD) in otherwise healthy bank employees. **Design and methods.** A sample of 383 participants with at least 1 component of MS and without cardiovascular complications was randomly selected from a cohort of bank employees ($n = 1600$). Mean age of participants was $46,6 \pm 9,0$ years, 66,3 % were females ($n = 254$). Anthropometry, fasting lipids, creatinine (estimated glomerular filtration rate calculation, eGFR), and fasting glucose were performed according to standard procedures. In all patients echocardiography (left ventricular myocardial mass index assessment, LVMMI), carotid ultrasound (atherosclerotic plaques and intima-media thickness evaluation, IMT), arterial stiffness (pulse wave velocity measurement, PWV), ankle-brachial index, and urine albumin were assessed. **Results.** Patients with MS ($n = 229$; 50,9 %) had significantly higher prevalence of atherosclerotic plaques ($n = 29$; 12,7 % vs. $n = 9$; 5,7 %; $p = 0,03$) and low eGFR ($81,3 \pm 13,1$ vs. $84,3 \pm 13,7$ ml/min/m³; $p = 0,03$) compared to patients without MS. All markers of subclinical TOD were associated with age based on multiple linear regression. Blood pressure correlated with LVMMI and PWV, hypercholesterolemia — with increased IMT, hypertriglyceridemia — with PWV, and LVMMI — with waist circumference. There was no association between MS and TOD markers. **Conclusions.** Left ventricular hypertrophy was detected more often in females (probably due to higher prevalence of abdominal obesity), while carotid atherosclerotic lesions were more frequently found in males (possibly due to higher prevalence of hypertriglyceridemia). TOD was more profound with the higher number of MS components, in particular, atherosclerotic plaques and decreased eGFR. Individual components of MS (hypertension, obesity, dyslipidemia) and age were the main factors associated with structural changes of cardiovascular system, but no effect was found for MS as a cluster.

Key words: subclinical target organ damage, metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy, obesity, hypertension, mentally working employees.

For citation: Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Kolesova EP, Korostovtseva LS, Dubrovskaya OB et al. Subclinical target organ damage in mentally working employees: what is the key factor — metabolic syndrome as a cluster or its components? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):231–240. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-231-240.

Введение

Одним из подходов к оценке сердечно-сосудистого риска является объединение нескольких факторов риска — артериальной гипертензии (АГ), ожирения, нарушений углеводного и липидного обменов — в кластер, именуемый метаболическим синдромом (МС). Наличие МС ассоциировано с повышенным риском развития как сахарного диабета, так и сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт [1]. У большинства пациентов возникновению сердечно-сосудистых катастроф предшествует развитие асимптоматических структурных и функциональных отклонений сосудов и сердца под влиянием множества факторов риска [2]. Наличие МС влечет за собой ряд метаболических и гемодинамических изменений, которые даже в отсутствие АГ способствуют прогрессированию поражения сердца, сосудов и почек. К таким субклиническим поражениям органов-мишеней (ПОМ) относят: гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ); признаки субклинического поражения сосудов (утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий (КИМ)), наличие бессимптомных бляшек, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), повышение сосудистой жесткости и поражение почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурия (МАУ)) [3]. Одни авторы утверждают, что наличие самого МС является менее значимым предиктором ПОМ, чем специфические индивидуальные компоненты, в частности АГ и ожирение [4, 5]; другие, напротив, свидетельствуют, что МС усиливает воздействие каждого компонента МС на состояние сердца, сосудов и почек [6, 7].

Наряду с популяционными эпидемиологическими исследованиями значимую роль играют обследования в организованных выборках, так как рабочее место является важной средой для проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Целью настоящего исследования было оценить связь метаболического синдрома и его компонентов с маркерами субклинического поражения органов-мишеней у относительно здоровых работников умственного труда.

Материалы и методы

Этап 1. В 2008 году были обследованы 1600 работников офисов одного из банков Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет. Первичное обследование выполнено непосредственно на рабочих местах при помощи специально созданных скрининговых бригад, дизайн был подробно изложен в более ранних публикациях [9]. Измерение АД проводилось с помощью автоматического тонометра «OMRON» (Япония). Антропометрия осуществлялась согласно стандартным методикам: измерение роста, массы тела (без обуви и верхней одежды) выполнялось на электронных весах «ВЭМ-150» (Россия) с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Вопросник включал паспортные данные, анализ образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Натощак были взяты образцы крови для исследования уровня липидов и глюкозы («Hitachi-902», Япония). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, все участники подписали информированное согласие.

Этап 2. Для углубленного обследования на визит 2 были приглашены участники с наличием хотя бы одного компонента МС. Наличие МС диагностировалось по критериям Joint Interim Statement (2009) [10]:

1. Окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин;
 2. Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия;
 3. Холестерин липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия;
 4. Систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии;
 5. Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.
- МС диагностировался при наличии 3 и более из 5 вышеприведенных компонентов.

Критерии исключения

В анализ не включались лица: с ассоциированными клиническими состояниями (ишемическая болезнь сердца, перенесенные инфаркт миокарда,

инсульт или транзиторная ишемическая атака, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек С4–С5 стадии); с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (печени и почек, онкологическими, эндокринными заболеваниями и другими), а также лица, отказавшиеся от участия в исследовании.

Среди 1561 пригодных для анализа анкет у 1116 (71,5%) участников зарегистрирован 1 и более компонент МС согласно критериям включения. Из них у 54 (4,8%) были диагностированы явные заболевания сердца, мозга или почек, что послужило критерием их исключения из дальнейшего анализа. Из оставшихся 1062 лиц, соответствовавших критериям включения в исследование, случайным образом были выбраны 400 пациентов, из которых дали согласие и прошли комплекс дополнительных лабораторно-инструментальных исследований 392 человека, пригодными для анализа оказались данные 383 пациентов. На этапе 2 были выполнены следующие исследования.

Эхокардиография (ЭхоКГ)

ЭхоКГ проводилась на аппарате «Vivid 7» (GE, США, датчик 3,25 МГц) в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Все измерения проводились на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усреднялись. В исследование не включались больные, имеющие сегментарные нарушения сократимости. Масса миокарда вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977, 1985).

$ММЛЖ = 1,04 \times \{ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДРЛЖ\}^3 - \{КДРЛЖ\}^3 - 13,6$ г, где

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, 1,04 — коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975). За ГЛЖ принимались значения ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин согласно последним рекомендациям по эхокардиографии Американского общества кардиологов [11]. Исследования проводились в одной и той же лаборатории двумя опытными исследователями.

Оценка толщины комплекса «интима-медиа» по данным ультразвукового исследования сонных артерий

Измерения осуществлялись по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла

и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика) с помощью аппарата «Vivid 7» (GE, США, датчик высокого разрешения 7 МГц). Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений.

За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,09 см и менее 0,15 см. Локальные утолщения более 0,15 см считались свидетельством наличия атеросклеротической бляшки [12].

Расчет скорости клубочковой фильтрации

Уровень креатинина в сыворотке крови определялся на биохимическом анализаторе «Abbot Architect c8000» (США). Расчет СКФ проводился с помощью формулы СКД-EPI [13].

Определение концентрации альбумина в разовой порции мочи

Концентрация альбумина в разовой порции мочи определялась турбидиметрическим методом с использованием кроличьих поликлональных антител против человеческого альбумина (Roche Diagnostics, Франция; анализатор «Hitachi-902», Япония). Для калибровки кривой использовали стандарт человеческого альбумина (Roche Diagnostics, Франция).

Оценка скорости распространения пульсовой волны

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) выполнялось на приборе «SphygmoCor» (Австралия) методом аппланационной тонометрии с соблюдением стандартных условий исследования. СРПВ на участке «сонная артерия — бедренная артерия» измеряли сфигмографическим методом с использованием непрямого метода измерения каротидно-фemorального расстояния [14].

Определение лодыжечно-плечевого индекса

Определение ЛПИ осуществлялось путем измерения систолического АД при доплерографии плечевой, заднеберцовой и тыльной артерий стопы на портативном приборе «Hedeco Smartdop 30 EX» (Япония), позволяющим проводить измерение АД с помощью системы Doppler и автоматическое вычисление ЛПИ. За норму принимался показатель > 0,9, показатель ≤ 0,9 хотя бы с одной из сторон рассматривался как снижение ЛПИ.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных произведена с использованием статистической программы SPSS 19.0. Данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль] при

распределении переменных, отличных от нормального, и среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение при нормальном распределении переменных. При сравнении переменных в независимых выборках применялись one-way ANOVA, критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 . Взаимосвязи количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также множественного линейного регрессионного анализа. Одиночные различия считались значимыми при $p < 0,05$; при множественных сравнениях порог значимости был снижен до 0,005.

Результаты и их обсуждение

Было обследовано 383 участника (средний возраст — $46,6 \pm 9,0$ года), среди которых преобладали женщины ($n = 254$; 66,3%). Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту ($45,1 \pm 10,7$ и $47,2 \pm 7,9$ года, $p = 0,09$). Число курильщиков среди мужчин и женщин было также сопоставимым [44 (34,1%) и 72 (28,3%), $p = 0,24$]. В то же время ИММЛЖ ($110,2 \pm 23,4$ и $98,5 \pm 20,8$ г/м², $p < 0,01$) и скорость клубочковой фильтрации ($86,3 \pm 13,3$ и $80,5 \pm 13,1$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,01$) различались в рамках известных гендерных отличий. При сравнительном анализе метаболического профиля у женщин чаще выявлялось ожирение согласно критерию окружности талии [98 (76,0%) и 220 (86,6%), $p = 0,009$], а у мужчин — гипертри-

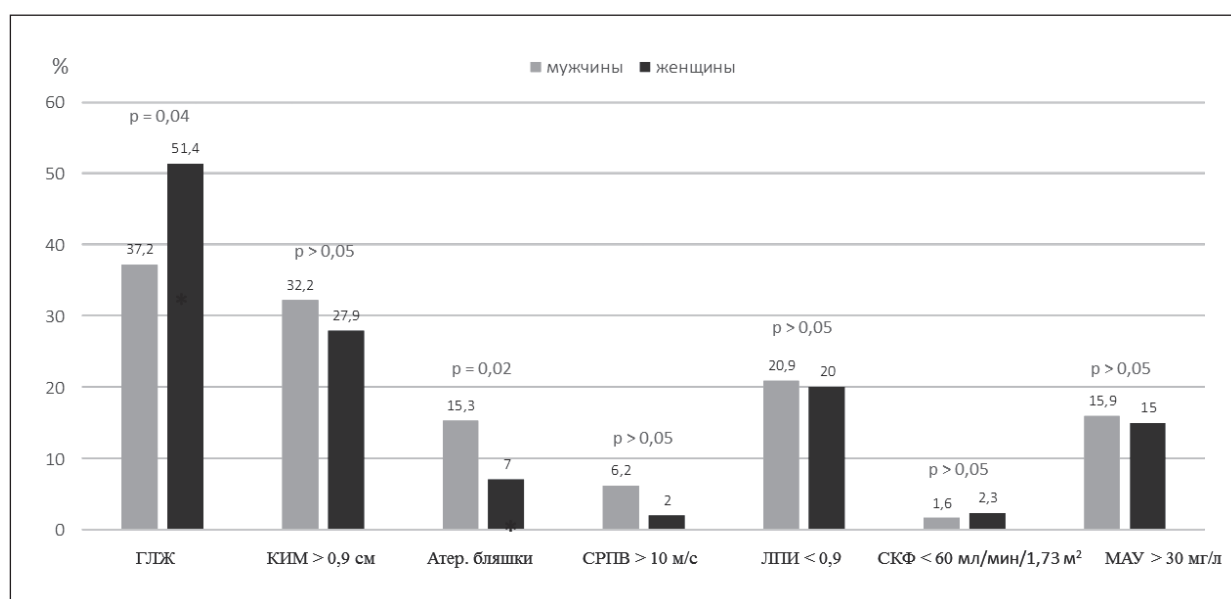
глицеридемия [54 (41,9%) и 65 (25,7%), $p = 0,001$] при сопоставимости других компонентов МС.

При оценке состояния органов-мишеней у женщин чаще выявлялась ГЛЖ ($p = 0,04$), а у мужчин — атеросклеротические бляшки ($p = 0,02$) (рис. 1). В некоторых ранее выполненных работах не было найдено подтверждения гендерных различий в распространенности атеросклеротических бляшек и ГЛЖ [15]. Другие авторы свидетельствуют о более значимом влиянии МС на риск развития атеросклеротических изменений у женщин [16].

Среди участников углубленного этапа обследования зарегистрирована высокая распространенность МС без значимых гендерных различий — в среднем в 60% случаев: среди мужчин — 85 (65,9%), среди женщин — 143 (56,7%), $p = 0,08$.

Интерес представляет оценка различий структурно-функционального состояния сердца, сосудов и почек в зависимости от числа компонентов МС. Среди 383 участников 1 компонент МС был выявлен у 43 (11,2%) обследованных, 2 компонента — у 111 (28,9%) участников, 3 — у 133 (34,7%), 4 — у 75 (19,5%), 5 — у 21 (5,4%). Все обследуемые были разделены на группы с 0–1, 2, 3 и более компонентами МС; результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1. Анализ ассоциации снижения СКФ и числа компонентов МС не проводился ввиду его нецелесообразности в связи с небольшим количеством пациентов с отклонениями от нормы (8 пациентов).

Рисунок 1. Гендерные различия в распространенности субклинического поражения органов-мишеней у пациентов с компонентами метаболического синдрома ($n = 383$)



Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; КИМ — комплекс «интима-медиа»; атер. бляшки — пациенты с КИМ более 0,15 см или атеросклеротическими бляшками; СРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; результаты представлены в процентном отношении; МАУ — микроальбуминурия; * — статистически значимые различия.

**КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Параметры	Вся выборка	1	2	3+	p
Количество пациентов	383	43	111	229	NA
Мужчины, n (%)	129 (33,6%)	14 (32,5%)	30 (27,0%)	84 (36,7%)	0,18
Возраст, годы	46,1 ± 9,0	43,4 ± 9,1	44,9 ± 9,1	47,1 ± 8,8	0,007
ИМТ, кг/м ²	29,2 ± 4,9	24,1 ± 3,7	28,3 ± 4,4	30,6 ± 4,7	< 0,001
ОХ, ммоль/л	5,8 ± 1,3	5,3 ± 1,2	5,5 ± 1,0	6,1 ± 1,4	< 0,001
Компоненты метаболического синдрома					
ОТ, см	94,8 ± 12,6	79,9 ± 9,5	92,2 ± 11,1	98,9 ± 11,3	< 0,001
САД, мм рт. ст.	139,6 ± 19,5	128,6 ± 16,4	136,3 ± 17,3	143,3 ± 20,1	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,7 ± 12,4	83,9 ± 10,6	88,5 ± 11,6	93,1 ± 12,5	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,61 ± 0,91	0,97 ± 0,33	1,15 ± 0,45	1,94 ± 0,63	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,44 ± 0,44	1,68 ± 0,45	1,58 ± 0,37	1,36 ± 0,44	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,8	5,1 ± 0,6	5,3 ± 0,7	5,8 ± 0,8	< 0,001
Маркеры поражения органов-мишеней					
ИММЛЖ, г/м ²	102,5 ± 22,4	96,1 ± 20,7	101,8 ± 20,3	104,1 ± 23,5	0,08
Пациенты с ГЛЖ, n (%)	178	14 (7,8%)	52 (29,2%)	112 (62,9%)	0,08
Средние значения КИМ, см	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,05	0,08 ± 0,02	0,25
Пациенты с КИМ > 0,09 см, n (%)	89	12 (27,8%)	21 (19,2%)	56 (24,4%)	0,46
Пациенты с КИМ ≥ 0,15 см или атеросклеротической бляшкой, n (%)	37	1 (2,3%)	7 (6,3%)	29 (12,7%)	0,04
СРПВ, м/с	7,0 ± 1,6	6,8 ± 1,2	6,7 ± 1,3	7,3 ± 1,9	0,20
Пациенты с СРПВ > 10 м/с, n (%)	13	0	3 (23,0%)	10 (77,0%)	0,52
ЛПИ	1,05 ± 0,23	1,11 ± 0,13	1,06 ± 0,22	1,03 ± 0,25	0,35
Пациенты с ЛПИ ≤ 0,9, n (%)	78	3 (3,9%)	28 (35,8%)	47 (60,3%)	0,35
Альбумин в разовой порции мочи, мг/л	5,2 [2,1; 14,2]	4,0 [2,7; 6,2]	4,9 [2,1; 14,3]	6,0 [2,0; 15,1]	0,11
Пациенты с МАУ (альбумин в разовой порции мочи > 30 мг/л), n (%)	62	5 (8,0%)	15 (24,1%)	42 (67,7%)	0,62
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,5 ± 13,4	86,8 ± 13,7	83,3 ± 13,2	81,3 ± 13,1	0,03

Примечание: n — количество пациентов, % (в связи с неравным количеством пациентов в группах процентное соотношение представлено как количество с отклонением от нормы в определенной группе/общее количество пациентов с отклонением от нормы); ИМТ — индекс массы тела; ОХ — общий холестерин; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ТГ — триглицериды; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КИМ — комплекс «интимедиа»; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; МАУ — микроальбуминурия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Согласно полученным результатам, отмечено значимое нарастание выраженности метаболических отклонений при увеличении числа компонентов МС и с возрастом. По мере нарастания количества компонентов МС увеличивались показатели ИММЛЖ, СРПВ, содержание альбумина в разовой порции мочи и уменьшались показатели ЛПИ, СКФ, однако значимые различия зарегистрированы только для СКФ. Аналогично отмечалось повышение выявляемости всех маркеров ПОМ при увеличении числа компонентов МС, однако значительные изменения касались только встречаемости атеросклеротических бляшек.

При проведении подобной стратификации по количеству компонентов МС в выборке 354 пациентов с АГ и без сахарного диабета в Италии [7] альбуминурия (измеренная как отношение альбумина к креатинину) и ИММЛЖ значимо возрастали по мере увеличения числа компонентов МС, что не наблюдалось в нашей выборке, в то время как нарастание показателей ГЛЖ носило характер тенденции и не достигало статистической значимости.

У пациентов с МС на этапе 2 (229 пациентов из 383 обследованных, что составило 59,7%, среди них 85 мужчин, 37,1%) по сравнению с пациентами без МС; значимо чаще регистрировались атеросклеротические бляшки [29 (12,7%) против 9 (5,7%), $p = 0,03$], а также были ниже значения СКФ ($81,3 \pm 13,1$ против $84,3 \pm 13,7$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,03$).

По сравнению с американской выборкой здоровых работников [выборка сопоставима с нашей по размеру ($n = 356$) и возрасту (в среднем $46,9 \pm 9,0$ года)] распространенность атеросклеротических бляшек была выше (у американских работников — 25% у мужчин и 13% у женщин), чем в обследованной нами популяции (15,3 и 7,0% соответственно), хотя в исследование К. Eguchi и соавторов (2007) были включены и пациенты без компонентов МС [4]. С другой стороны, мы выявили более высокую частоту ГЛЖ по сравнению с американской выборкой работников, у которых ГЛЖ была зарегистрирована лишь в 2% случаев. Это может быть обусловлено отбором лиц, имеющих хотя бы один компонент МС, а также применением более строгих современных критериев ГЛЖ. Интересно, что в обеих выборках у пациентов с МС регистрировались более высокие значения КИМ, однако только в нашей выборке наличие МС сопровождалось большей частотой выявления атеросклеротических бляшек. В американской выборке с увеличением числа компонентов МС возрастала частота выявления ГЛЖ и атеросклеротических бляшек, а в нашей — только атеросклеротических бляшек.

В польском исследовании, включившем выборку офисных работников и направленном на изучение влияния стресса на рабочем месте на ранние атеросклеротические изменения сосудов, атеросклеротические бляшки выявлены у 29% обследованных, что почти в 2 раза превышает полученные нами данные. Кроме того, в этой небольшой выборке (всего 105 участников) была продемонстрирована корреляция восприятия стресса на рабочем месте с атеросклерозом сонных артерий, что авторы объясняют соматизацией стресса [17]. Негативное влияние стресса на связь метаболических факторов риска с почечной дисфункцией было показано на выборке 1231 японских офисных работников мужского пола, у которых СКФ коррелировала с дислипидемией и АГ [18].

При проведении множественного линейного регрессионного анализа выявлена связь всех маркеров субклинического ПОМ с возрастом: для ИММЛЖ $\beta = 0,60$; 95% ДИ (0,33; 0,87), $p < 0,001$; для КИМ $\beta = 0,002$; 95% ДИ (0,001; 0,002), $p < 0,001$; для СРПВ $\beta = 0,06$; 95% ДИ (0,03; 0,09), $p < 0,001$; для ЛПИ $\beta = 0,012$; 95% ДИ (0,005; 0,019), $p = 0,001$; для СКФ $\beta = -0,76$; 95% ДИ (-0,89; -0,72), $p < 0,001$. Уровень САД и ДАД коррелировал с ИММЛЖ [$\beta = 0,33$; 95% ДИ (0,21; 0,44), $p < 0,001$ и $\beta = 0,52$, 95% ДИ (0,34; 0,70) соответственно, $p < 0,001$] и СРПВ [$\beta = 0,04$; 95% ДИ (0,02; 0,06) для обоих показателей, $p < 0,001$] со стандартизацией по полу и возрасту. Повышение общего холестерина более 4,9 ммоль/л было ассоциировано с утолщением КИМ [$\beta = 0,002$; 95% ДИ (0,001; 0,006), $p = 0,04$], повышение ТГ — с повышением СРПВ [$\beta = 0,51$; 95% ДИ (0,06; 0,96), $p = 0,03$], а увеличение ИММЛЖ — с нарастанием ОТ [$\beta = 0,23$; 95% ДИ (0,02; 0,38), $p = 0,03$ (все 3 коэффициента регрессии стандартизованы по возрасту)]. Наличие МС не было ассоциировано с выраженностью ПОМ.

Возраст оказался наиболее важным фактором риска, который был связан со всеми маркерами ПОМ. Согласно нашим результатам, МС как кластер не был ассоциирован с величиной ИММЛЖ и частотой ГЛЖ, однако отдельный компонент МС — окружность талии — коррелировал с величиной ИММЛЖ, что, вероятно, является причиной более высокой распространенности ГЛЖ у женщин, у которых значительно чаще регистрировалось абдоминальное ожирение. В некоторых работах была выявлена более значимая связь МС с ИММЛЖ, чем каждого компонента по отдельности [6], однако ряд работ демонстрирует большее влияние отдельных компонентов — ожирения [5] и уровня артериального давления [4], как отмечено и в нашей выборке работников банка.

В работе китайских авторов при оценке связи МС с сосудистой жесткостью у 8300 участников была установлена сильная взаимосвязь между уровнем артериального давления и повышением жесткости артерий (плече-лодыжечная СРПВ) [19]. По результатам линейного регрессионного анализа в нашей выборке каротидно-фemorальная СРПВ коррелировала не только с гемодинамической нагрузкой, но и с гипертриглицеридемией, что сопоставимо с данными финских авторов, которые в исследовании типа «случай-контроль» выявили ассоциацию компонентов МС с повышением сосудистой жесткости даже вне зависимости от наличия АГ [20].

Преимуществом нашего исследования является изучение большого числа маркеров субклинического ПОМ, которые позволили комплексно охарактеризовать состояние сердца, сосудов и почек и оценить связь с компонентами МС. Необходимо отметить, что в большинстве работ в этой области проводится анализ только абсолютных значений маркеров ПОМ без оценки количества пациентов с отклонениями, что было выполнено в нашей работе. Единственное российское исследование взаимосвязи МС с ПОМ было выполнено у пациентов с АГ, в то время как в нашей когорте только у 55 % участников была диагностирована АГ [21]. В большинстве европейских исследований также включались пациенты с АГ [5, 7, 15], случайная выборка была отобрана только в единичных работах (городское население португальского города Порто [22] и здоровое работающее население Нью-Йорка [4]).

Селективное включение пациентов с компонентами МС может рассматриваться как недостаток исследования ввиду невозможности генерализации результатов на общую популяцию (в которой распространенность метаболических нарушений меньше). С другой стороны, преимуществом является возможность анализа ассоциации нескольких маркеров субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с достаточным количеством компонентов МС. Проведение исследования у работников умственного труда, а не физического, позволило снизить влияние так называемого «эффекта здорового работника».

К недостаткам исследования можно отнести сравнительно небольшой объем выборки, что могло обусловить низкую распространенность субклинического ПОМ в выборке относительно здоровых лиц молодого и среднего возраста. Небольшой размер выборки также мог способствовать недооценке взаимосвязи маркеров ПОМ

с метаболическими отклонениями, что может быть важным для определения синергетических эффектов компонентов МС.

В то же время особенности нашей выборки позволили исключить влияние медикаментозной терапии на метаболические нарушения и состояние органов-мишеней. Так, в обследованной популяции прием статинов зарегистрирован у очень небольшого числа лиц (всего 2 участника), что позволяет исключить влияние терапии гиполипидемическими препаратами данного класса. Антигипертензивную терапию принимали меньше половины пациентов с АГ (40,7%), при этом прием антигипертензивных препаратов не оказывал значимого влияния на состояние органов-мишеней и проводилась стандартизация показателей по факту приема терапии. В российской медицинской практике наличие структурных субклинических нарушений зачастую служит поводом для назначения терапии пациентам с АГ, что, возможно, является причиной большего числа лиц, получающих терапию, в группе пациентов с ГЛЖ (59,3 %).

Выводы

У женщин чаще регистрировалась ГЛЖ, вероятно, за счет большей распространенности абдоминального ожирения, а у мужчин — ранние атеросклеротические изменения сонных артерий, что может быть обусловлено большей частотой гипертриглицеридемии.

С нарастанием числа компонентов МС наблюдалось ухудшение показателей по всем маркерам субклинического ПОМ и значимое увеличение частоты выявления атеросклеротических бляшек, а также снижение СКФ.

Все маркеры субклинического ПОМ и выраженность метаболических нарушений сильно коррелировали с возрастом. Помимо корреляции гемодинамической нагрузки с выраженностью ГЛЖ и сосудистой жесткостью, гиперхолестеринемия была ассоциирована с утолщением КИМ, гипертриглицеридемия — с повышением СРПВ, а увеличение ИММЛЖ — с увеличением окружности талии независимо от возраста.

Наличие МС не было ассоциировано с выраженностью поражения органов-мишеней; отдельные компоненты МС (АГ, ожирение, дислипидемия) и возраст были основными факторами, связанными с функционально-структурными изменениями сердца, сосудов и почек.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, которые участвовали в сборе клинических данных (Киталаевой К. Т., Фурсовой И. В., Яковлевой О. И., Иваненко В. В., Левой Н. В.), лабораторно-инструментальном исследовании (Дубровской О. Б., Дзюбенко Н. А., Евдошенко Е. П., Сокальской Е. А., Малеву Э. Г., Козленку А. В., Мельниковой И. Б., Васильевой Е. Ю., Юдиной В. А.) и статистической обработке данных (Барту В. А., Анохину С. Б.).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(10):812–819.
- Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation.* 1993;88 (4, Pt. 1):1444–1455.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357.
- Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, Devereux RB, Gerin W, Pickering TG. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(5):337–344.
- Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, Fortunati M, Rappelli A, Dessi-Fulgheri P et al. The association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients. *PLoS One.* 2011;6(1): e16630.
- Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V. Influence on metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med.* 2005;257(6):503–513.
- Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med.* 2005;257(5):454–600.
- Basei Rossa CE, Avancini Caramori PR, Manfroi WC. Metabolic syndrome in workers in a university hospital. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(10):629–636.
- Шляхто Е. В., Конради А. О., Ротарь О. П., Колесова Е. П., Коростовцева Л. С., Дубровская О. Б. и др. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности. Артериальная гипертензия. 2009;15 (4):409–412. [Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Rotar O. P., Kolesova E. P., Korostovtseva L. S., Dubrovskaya O. B. et al. About criteria of metabolic syndrome: importance for prevalence assessment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(4):409–412. In Russian].
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645.
- Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–1463.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify sub-clinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93–111.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–2605.
- Cuspidi C, Sala C, Lonati L, Negri F, Rescaldani M, Re A et al. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study. *Blood Press.* 2013;22(3):138–143.
- Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke.* 2005;36(6):1212–1217.
- Bugajska J, Widerszal-Bazyl M, Radkiewicz P, Pasierski T, Szulczyk GA, Zabek J, et al. Perceived work-related stress and early atherosclerotic changes in healthy employees. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008;81(8):1037–1043.
- Tsurugano S, Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Yano E. Job stress strengthens the link between metabolic risk factors and renal dysfunction in adult men. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226(2):101–108.
- Weng C, Yuan H, Yang K, Tang X, Huang Z, Huang L et al. Gender-specific association between the metabolic syndrome and arterial stiffness in 8,300 subjects. *Am J Med Sci.* 2013;346(4):289–294.
- Kangas P, Tikkanen AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, Viitala JM, Kähönen M et al. Metabolic syndrome may be associated with increased arterial stiffness even in the absence of hypertension: a study in 84 cases and 82 controls. *Metabolism.* 2013;62(8):1114–1122.
- Жернакова Ю. В., Шарипова Г. Х., Чазова И. И. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с разным числом компонентов метаболического синдрома. Системные гипертензии. 2014;11(1):40–44. [Zhernakova Y. V., Sharipova G. H., Chazova I. I. Risk of target organs damage in hypertensive patients with different number of components of metabolic syndrome. Sistemnye Gipertenzii = Systemic hypertension. 2014;11(1):40–44. In Russian].
- Azevedo A, Bettencourt P, Almeida PB, Santos AC, Abreu-Lima C, Hense HW et al. Increasing number of components of the metabolic syndrome and cardiac structural and functional

abnormalities — cross-sectional study of the general population. BMC Cardiovasc Disord. 2007;7(7):17.

Информация об авторах

Ротарь Оксана Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией Эпидемиологии АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Эпидемиологии АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии НИО АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дубровская Оксана Борисовна — заведующая отделением функциональной диагностики консультативно-диагностического центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Oxana P. Rotar, MD, PhD, Head, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, Researcher, Research Laboratory of Arterial Hypertension Epidemiology, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Researcher, Somnology Group, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Oxana B. Dubrovskaya, MD, Head, Functional Diagnostics Department, Out-Patient Clinic, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Vladislav N. Solntsev, Senior Researcher, Laboratory of Mathematical Modeling, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DMSc, Professor, Head, Department of Arterial Hypertension, Epidemiology Deputy Director General on Science, Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ)

А. С. Алиева, М. А. Бояринова, Е. В. Могучая,
Е. П. Колесова, Е. В. Васильева, В. Н. Солнцев,
О. П. Ротарь, А. О. Конради

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

Контактная информация:

Ротарь Оксана Петровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
20.04.15 и принята к печати 10.06.15.

Резюме

Цель исследования — изучение распространенности субклинического поражения артерий основными известными сегодня скрининговыми методами, а также их соотношение между собой и связь с традиционными факторами риска в популяции жителей Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** В рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ были обследованы 1592 жителя Санкт-Петербурга (мужчин — 567, женщин — 1025). Антропометрия, измерение артериального давления (АД), биохимический анализ крови выполнены согласно стандартным процедурам. В ходе инструментального обследования определялись: толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) сонных артерий (на аппарате «My Sono U6»); каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны (кфСРПВ), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) на аппарате «VaSera VS-1500». Оценка сердечно-сосудистого риска определена по шкале SCORE. **Результаты.** У 955 (76,7 %) человек не найдено никаких признаков поражения артерий. У пациентов низкого и промежуточного риска по шкале SCORE выявлена наибольшая распространенность субклинического поражения сосудов. Чаще всего встречалось утолщение ТИМ (212 человек, 24,7 %), а наиболее редко — снижение ЛПИ (18 человек, 2,1 %). Вне зависимости от пола ТИМ коррелирует с антропометрическими показателями: окружностью талии и индексом массы тела. У женщин выявлена ассоциация также с уровнем систолического АД, а у мужчин были зарегистрированы более высокие значения кфСРПВ-В и CAVI по сравнению с женщинами. Доля лиц с ТИМ > 0,9 мм была также выше среди мужчин. КфСРПВ-В и ТИМ были ассоциированы между собой ($\beta = 0,43$, $p < 0,0001$). **Заключение.** В российской популяции отмечается невысокая распространенность субклинического поражения артерий по данным различных методов диагностики. Проведение оценки субклинического поражения сосудов наиболее целесообразно у лиц с низким и промежуточным риском; уровень риска SCORE коррелировал со значениями CAVI, ЛПИ и ТИМ. Распространенность повышения индекса CAVI и ТИМ значимо выше среди мужчин, у которых чаще встречается артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и гипергликемия. Изолированное повышение CAVI вне зависимости от возраста ассоциировано с более высоким уровнем АД, большей распространенностью артериальной гипертензии и более старшим возрастом, а у женщин — также с гипертриглицеридемией и гипергликемией.

Ключевые слова: субклиническое поражение артерий, атеросклероз, маркеры сердечно-сосудистого риска, атеросклероз, стратификация риска.

Для цитирования: Алиева А. С., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Васильева Е. В., Солнцев В. Н., Ротарь О. П., Конради А. О. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2015;21(3):241–251. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-241-251.

Subclinical vascular damage markers in St Petersburg inhabitants (ESSE-RF study)

A. S. Alieva, M. A. Boyarinova, E. V. Moguchaya,
E. P. Kolesova, E. V. Vasilieva, V. N. Solntsev,
O. P. Rotar, A. O. Konradi

Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Oksana P. Rotar,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street, St
Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702–37–56.
E-mail: rotar@almazovcentre.ru

Received 20 April 2015;
accepted 10 June 2015.

Abstract

Objective. To estimate the prevalence of subclinical organ damage by basic existing screening methods, and correlation with traditional risk factors in a sample of St Petersburg inhabitants. **Design and methods.** The study was carried out as a part of ESSE-RF study. Totally, 1592 St Petersburg inhabitants (567 men and 1025 women) were examined. Anthropometry, blood pressure measurement and biochemistry were performed according to standard protocols. During instrumental investigation intima-media thickness (IMT) by My Sono U6; carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle brachial index (ABI) by VaSera VS-1500 were assessed. Cardiovascular risk was assessed by SCORE-scale. **Results.** There is no subclinical vascular damage found in the majority of participants ($n = 955$, 76,7%). The highest prevalence of subclinical organ damage is detected in patients with low and intermediate SCORE risk. Increasing of IMT more than 0,9 mm is the most prevalent marker ($n = 212$, 24,7%) and ABI lower than 0,9 ($n = 18$, 2,1%) was the less prevalent marker comparing with other methods. IMT correlates with waist circumference and BMI; besides this, a correlation with systolic BP is found only in women. Cardiovascular risk score correlated with CAVI, ABI and IMT. CfPWV and CAVI mean values, prevalence of IMT > 0,9 mm are significantly higher in males comparing with females. Only association between cfPWV and IMT is significant ($\beta = 0,43$, $p < 0,0001$). **Conclusion.** Low prevalence of subclinical organ damage is revealed according to different diagnostic methods. Evaluation of subclinical organ damage is reasonable for patients with low and intermediate risk; the risk level according to SCORE correlates with CAVI, ABI and IMT data. The prevalence of high CAVI and IMT is higher among men with hypertension, hypertriglyceridemia and hyperglycemia. Increased CAVI is associated with high blood pressure, larger prevalence of hypertension and older age; among women with hypertriglyceridemia and hyperglycemia also.

Key words: subclinical organ damage, arteriosclerosis, cardiovascular risk markers, atherosclerosis, risk stratification.

For citation: Alieva A. S., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Vasilieva E. V., Solntsev V. N., Rotar O. P., Konradi A. O. Subclinical vascular damage markers in St Petersburg inhabitants (ESSE-RF study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):241–251. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-241-251.

Введение

В настоящее время первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний направлена на оценку суммарного риска с последующим выбором стратегии превентивных мер и лечения конкретных лиц. Существующие алгоритмы оценки риска с помощью традиционных факторов риска приводят к формированию многочисленной группы лиц промежуточного риска, которая, как правило, включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической тактики [1]. Одной из перспективных стратегий улучшения стратификации риска является определение маркеров субклинического поражения артерий [2]. Обсуждением концепции разделения сосудистых биомаркеров на циркулирующие и визуализируемые сформировано представление о том, что циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в то время как визуализируемые адекватно отражают кумулятивное действие различных факторов, участвующих в процессах атеросклероза и атеросклероза [3]. Однако существующие методы диагностики, такие как определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), измерение толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), имеют различную доказательную базу и экономическую эффективность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций по их применению [4–6]. В то же время скрининговая методика оценки состояния сосудов, применяемая в популяционных масштабах, должна обладать не только достаточной чувствительностью и специфичностью, но и быть технически доступной и недорогой в массовом использовании. В связи с относительно «молодым возрастом» некоторых методик эпидемиологических данных, полученных с их применением, недостаточно.

Целью данного исследования было изучить распространенность субклинического поражения артерий основными известными сегодня скрининговыми методами, а также определить соотношение методик между собой и связь с традиционными факторами риска в популяции жителей Санкт-Петербурга с разным уровнем сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

Формирование выборки

Набор и обследование пациентов проходили в рамках многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых

заболеваний в регионах Российской Федерации “ЭССЕ-РФ” в 2012 году [7]. Стратифицированная многоступенчатая случайная выборка была сформирована по территориальному принципу по методу Киша в Санкт-Петербурге. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом; каждый участник подписал информированное согласие.

Заполнение опросника

В исследовании использовался вопросник, состоящий из 12 модулей и включающий информацию о факторах образа жизни, сопутствующей патологии и терапии.

Измерение артериального давления и пульса

Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений проводилось двукратно с интервалом 2 минуты с помощью автоматического электронного тонометра «OMRON M3 Expert» (Япония), после 5 минут отдыха, в положении сидя на правой руке. В группу с артериальной гипертензией (АГ) были включены лица с уровнем систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., а также лица, получающие регулярную антигипертензивную терапию.

Антропометрия

Измерение массы тела осуществлялось на весах «ВЭМ-150-Масса-К» (Россия), роста — при помощи ростомера «РМ-1 Диакомс» (Россия), окружности талии (ОТ) и бедер — с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты [7]. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение «масса тела (кг)/рост (м^2)». Все пациенты были согласно рекомендациям [8] разделены на лиц с ожирением ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) и без ожирения ($< 30 \text{ кг/м}^2$).

Регистрация электрокардиограммы

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) выполнялась с помощью компьютеризированного комплекса «PADSY» (Medset Medizintechnik GmbH, Германия); кодировка проводилась согласно Миннесотскому коду. После учета анамнеза и медицинской документации 20 пациентов с ЭКГ-признаками рубцовых изменений миокарда были отнесены к группе перенесших инфаркт миокарда, то есть автоматически к группе высокого риска, и были исключены из анализа. Пациентам с фибрилляцией и трепетанием предсердий исследование сосудистой жесткости не выполнялось, они также были исключены из анализа данных.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика включала в себя: определение липидного спектра [общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды (ТГ)], креатинина и глюкозы натощак («Abbot Architect с8000», США). У всех пациентов была оценена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ [9]. У трех пациентов было выявлено снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; они были исключены из анализа данных.

С учетом уровня глюкозы все пациенты были разделены на группу лиц с нормогликемией ($< 5,6$ ммоль/л), группу лиц с нарушенной гликемией натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, но $\leq 6,9$ ммоль/л) и группу пациентов с сахарным диабетом ($\geq 7,0$ ммоль/л и/или установленный ранее диагноз сахарного диабета).

Определение сердечно-сосудистого риска

Всем пациентам был определен 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE [10]. На основании результатов были сформированы группы лиц низкого ($\leq 1\%$), промежуточного (1–5%), высокого (5–10%) и очень высокого ($> 10\%$) риска.

Из 1600 обследованных для анализа оказались пригодны данные 1592 человек в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст — $47,0 \pm 11,6$ года, мужчин — 567, женщин — 1025), которые вошли в первую часть исследования — изучение распространенности субклинического поражения артерий различными методами. С учетом того, что в основе данного исследования лежал дизайн эпидемиологического популяционного исследования, в него случайным образом вошли 188 пациентов с ССЗ (острое нарушение мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда — по данным анамнеза, объективного осмотра, ЭКГ), которые автоматически были оценены как пациенты крайне высокого риска и исключены из анализа. Итого в корреляционный анализ связей с главными факторами риска было включено 1404 обследованных без ССЗ и значимого нарушения функции почек.

Инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (диагностическая система «My Sono U6», Samsung, Корея)

Стандартный протокол [11] включал в себя измерения, выполняемые билатерально на расстоянии 1 сантиметра от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях

(передней, средней и задней продольной). Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ с обеих сторон как среднее арифметическое трех измерений. Кроме того, проводилась оценка факта наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек. За утолщение КИМ принимались значения более 0,9 мм и менее 1,3 мм [11]. Локальные утолщения $\geq 1,3$ мм расценивались как атеросклеротические бляшки.

Исследование сосудов на аппарате «VaSera VS-1500» (Fukuda Denshi, Япония)

С помощью аппарата «VaSera VS-1500» у пациента последовательно определялись 3 показателя: при режиме СРПВ аорты — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке с помощью аморфных датчиков, при общем режиме — CAVI и ЛПИ.

Определение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке с помощью аморфных датчиков

Для удобства восприятия и разделения со СРПВ, определяемой на аппарате «SphygmoCor» (AtCor Medicals, Австралия), мы обозначили этот показатель как кфСРПВ-В. Измерение АД выполнялось аппаратом автоматически с помощью манжеты, наложенной на правое плечо. Наложение аморфных датчиков TY-501 осуществлялось в проекции наилучшей пульсации сонной и бедренной артерий. После завершения измерений аппарат автоматически рассчитывал кфСРПВ-В; каротидно-фemorальное расстояние также рассчитывалось аппаратом автоматически с учетом роста пациента. Вопрос о референсных значениях для кфСРПВ-В остается дискуссионным. Производители аппарата «VaSera» предлагают принимать за норму скорость менее 10 м/с, как и для кфСРПВ, определяемой на аппарате «SphygmoCor», что и было сделано в данном исследовании (выступление профессора А. Н. Рогозы в рамках конгресса Российского кардиологического общества в Казани, 2014).

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI—Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса

Измерение CAVI выполнялось справа и слева: R-CAVI — CAVI между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией вычисляется с помощью фонокардиографии сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень; L-CAVI — CAVI между клапаном

сердца и левой лодыжечной артерией вычисляется с помощью фонокардиографии сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень. Затем, после получения данных R-CAVI и L-CAVI, вычислялось $CAVI_{cp.} = (R-CAVI + L-CAVI)/2$. За норму принималась величина индекса CAVI $< 8,0$; пограничной считалась зона между 8,0 и 9,0. На вероятное наличие атеросклероза указывает величина показателя $> 9,0$ [12]. ЛПИ с обеих сторон рассчитывался как отношение САД на ноге (в области лодыжки) к САД на плечевой артерии. За норму принимался показатель $> 0,9$, снижением ЛПИ считался показатель $\leq 0,9$ хотя бы с одной из сторон [13].

Статистический анализ

Анализ данных был проведен с помощью системы статистического анализа информации «SPSS Statistics» (версия 17.0, США). При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описатель-

ные статистики (среднее, стандартное отклонение — переменные с нормальным распределением; медиана, квартили — при асимметричном распределении), критерий χ^2 для оценки сопряженности качественных признаков, коэффициенты Пирсона и Спирмена для оценки корреляций между непрерывными переменными, one-way ANOVA, а также критерии Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица для оценки различий между двумя независимыми выборками. Логарифмирование применялось для нормализации при асимметричном распределении переменных. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным менее 0,05.

Результаты

Характеристика общей выборки

В исследование было включено 1592 человека (мужчин — 567, женщин — 1025). Основные показатели, характеризующие полную выборку, представлены в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ ВЫБОРКИ

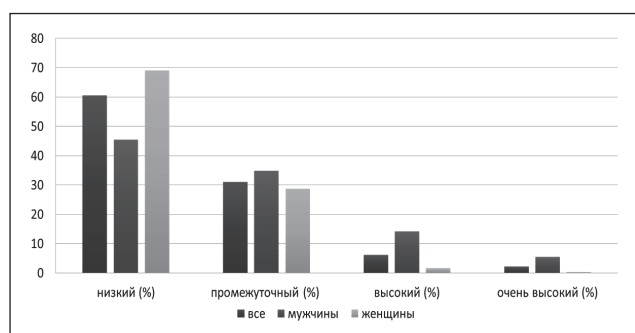
Показатель	Все (n = 1592)	Мужчины (n = 567)	Женщины (n = 1025)	p (муж. vs жен.)
Возраст, годы	47,0 ± 11,6	45,3 ± 11,8	48,0 ± 11,4	p < 0,001
Рост, см	—	177,7 ± 6,8	163,5 ± 6,2	NA
Вес, кг	—	87,0 ± 15,3	72,2 ± 15,5	NA
ИМТ, кг/м ²	27,2 ± 5,3	27,5 ± 4,4	27,1 ± 5,7	p > 0,05
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	429 (27,0%)	144 (25,4%)	285 (27,9%)	p > 0,05
ОТ, см	—	95,6 ± 12,7	86,5 ± 14,1	NA
ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	957 (60,7%)	291 (57,8%)	666 (65,6%)	p < 0,001
ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин, n (%)	637 (40,4%)	168 (29,9%)	469 (46,2%)	p < 0,001
САД, мм рт. ст.	129,2 ± 20,0	133,7 ± 18,4	126,7 ± 20,5	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	79,6 ± 11,9	82,6 ± 11,6	78,0 ± 11,7	< 0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	664 (41,7%)	259 (45,7%)	405 (39,5%)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 ± 1,2	5,3 ± 1,1	5,5 ± 1,2	< 0,0001
Общий холестерин > 4,9 ммоль/л, n (%)	1058 (66,8%)	362 (64,2%)	696 (68,3%)	0,10
Терапия статинами, n (%)	75 (4,8%)	22 (4,0%)	53 (5,2%)	0,26
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 1,0	3,4 ± 1,0	3,4 ± 1,0	0,96
ЛПНП > 3,0 ммоль/л*, n (%)	1047 (66,0%)	383 (67,9%)	664 (65,0%)	0,24
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,3	NA
ЛПВП у мужчин < 1,0 и у женщин < 1,2 ммоль/л*, n (%)	519 (32,7%)	173 (30,7%)	346 (33,9%)	0,20
Триглицериды, ммоль/л	1,4 ± 0,9	1,5 ± 0,9	1,3 ± 0,9	< 0,0001
Триглицериды > 1,7 ммоль/л*, n (%)	375 (23,7%)	163 (28,9%)	212 (20,8%)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 1,1	5,4 ± 1,1	5,1 ± 1,1	< 0,0001
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	291 (18,3%)	133 (23,5%)	158 (15,5%)	< 0,0001
Сахарный диабет, n (%)	117 (7,4%)	41 (7,3%)	76 (7,4%)	0,89

Примечание: n — количество; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; NA (Not Applicable) — нецелесообразность сравнения данных; * — учитывалась терапия статинами.

Как видно из таблицы, доля лиц с АГ, гипертриглицеридемией и повышенным уровнем гликемии была выше среди мужчин, в то время как женщины чаще имели ожирение при применении критерия ОТ, а также более высокий уровень общего холестерина. На рисунке 1 представлена оценка риска развития ССЗ по шкале SCORE у мужчин и женщин. Большинство участников, как и ожидалось в случайной популяционной выборке, имели низкий и промежуточный риск.

В связи с известными гендерными различиями в уровне сердечно-сосудистого риска различие между мужчинами и женщинами оказалось значимым по критериям Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица ($p < 0,0001$).

Рисунок 1. Распределение мужчин и женщин по группам риска согласно шкале SCORE



Распространенность субклинического поражения артерий

При анализе данных полной выборки лишь у двух пациентов были зафиксированы отклонения от нормы по результатам всех трех исследований одновременно, у 955 (76,7%) человек не было найдено патологических значений ни одним из методов. Измерение ТИМ по техническим причинам было выполнено только у 1119 пациентов, одновременно исследование на аппарате «VaSera» и ультразвуковое исследование сонных артерий были выполнены у 859 пациентов.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, чаще всего было отмечено утолщение ТИМ, тогда как снижение ЛПИ было самым редким обнаруживаемым феноменом. Лишь у одного пациента одновременно было выявлено отклонение по данным ТИМ, кфСРПВ-В и САВИ (0,1%), у одного — по данным ТИМ, кфСРПВ-В и ЛПИ (0,1%) и еще у одного — по данным ТИМ, САВИ и ЛПИ (0,1%); у 28 (3,3%) — по данным ТИМ и кфСРПВ-В и у 27 (3,1%) — по данным ТИМ и САВИ соответственно.

В таблице 3 представлены данные о распространенности субклинического поражения сосудов у мужчин и женщин. Как видно из представленных данных, доля мужчин с повышением индекса САВИ

Таблица 2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТКЛОНЕНИЙ ОТ РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ

Показатель	ТИМ > 0,9 n (%)	САВИ ≥ 9 n (%)	кфСРПВ-В > 10 n (%)	ЛПИ ≤ 0,9 n (%)
Выборка 1245 пациентов (выполнено исследование только на аппарате «VaSera»)	—	154 (12,4%)	139 (11,2%)	29 (2,3%)
Выборка 859 пациентов (выполнено исследование на аппаратах «VaSera» и «My Sono U6»)	212 (24,7%)	75 (8,7%)	97 (11,3%)	18 (2,1%)

Примечание: n — количество; ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс. Процент был вычислен как количество пациентов с отклонением по результатам определенного метода/количество пациентов в общей выборке.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ ПО ГЕНДЕРНОМУ ПРИЗНАКУ

Показатель	Мужчины (n = 445)	Женщины (n = 800)	p
САВИ	7,52 ± 1,44	7,43 ± 1,35	0,24
САВИ ≥ 9, n (%)	66 (14,8%)	88 (11,0%)	0,05
кфСРПВ-В, м/с	7,7 (6,9; 8,8)	7,5 (6,7; 8,7)	0,009
кфСРПВ-В > 10, n (%)	50 (11,2%)	89 (11,1%)	0,95
ЛПИ	1,09 ± 0,10	1,08 ± 0,09	0,06
ЛПИ ≤ 0,9, n (%)	11 (2,4%)	18 (2,2%)	0,82

Примечание: САВИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

была существенно выше. У лиц мужского пола также были выше значения кфСРПВ. При оценке значений ТИМ гендерных различий выявлено не было ($0,75 \pm 0,16$ у мужчин и $0,75 \pm 0,16$ мм у женщин, $p = 0,67$), при этом утолщение ТИМ было выявлено чаще у мужчин — 71 (18,6%), чем у женщин — 82 (13,4%), $p = 0,02$.

В таблице 4 приведены особенности клинических данных пациентов с наличием органических поражений в сравнении с теми, у кого все показатели структурного состояния сосудов были в пределах нормальных значений.

Пациенты с изолированным повышением САВИ были значимо старше, а также имели более высокий уровень как среднего уровня АД, так и распространенности АГ, по сравнению с другими группами. Значимые межгрупповые различия по уровню гликемии, ТГ и ОТ наблюдались только у женщин: у лиц с изолированным повышением САВИ были значимо более высокие уровни глюкозы натощак, лица со сниженным ЛППИ продемонстрировали наименьшую распространенность ожирения и гипертриглицеридемии по сравнению с другими группами.

Связь результатов исследования субклинического поражения артерий с традиционными факторами риска

Одним из основных параметров, ассоциированных с сосудистым ремоделированием, был

возраст. Была выявлена значимая корреляция возраста с ТИМ — коэффициент регрессии $\beta = 0,01$ ($p < 0,0001$), а также с САВИ — коэффициент регрессии $\beta = 0,05$ ($p < 0,05$).

У мужчин отмечались значимые корреляции ТИМ с ОТ ($r = 0,30$, $p < 0,001$) и ИМТ ($r = 0,28$, $p < 0,001$). У женщин, помимо корреляций ТИМ с ОТ ($r = 0,40$, $p < 0,001$) и ИМТ ($r = 0,34$, $p < 0,001$), отмечалась связь с уровнем САД ($r = 0,32$, $p < 0,001$). Корреляций значений кфСРПВ-В, ЛППИ и САВИ с факторами риска получено не было.

Логарифм риска SCORE коррелировал с САВИ (коэффициент регрессии $\beta = 0,4$, $p < 0,05$), ЛППИ (коэффициент регрессии $\beta = 0,01$, $p < 0,05$) и ТИМ (коэффициент регрессии $\beta = 0,61$, $p < 0,0001$).

Связь методик субклинического поражения артерий между собой

Интересно, что среди всех параметров обнаружена лишь корреляция кфСРПВ-В с ТИМ (коэффициент регрессии $\beta = 0,43$, $p < 0,0001$).

Распространенность субклинических изменений сосудов в группах пациентов с различным риском SCORE

В связи с техническими трудностями в рамках эпидемиологического исследования разные методики оценки субклинических изменений сосудов были выполнены у разного количества

Таблица 4

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ (БЕЗ ОТКЛОНЕНИЙ) С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

Показатель	1	2	3	4	p
Мужчины					
Количество пациентов, n (%)	39 (8,8%)	54 (12,1%)	8 (1,8%)	331 (74,4%)	NA
Возраст, годы	$44,8 \pm 12,0$	$54,1 \pm 9,6$	$41,9 \pm 11,9$	$42,0 \pm 11,0$	$< 0,0001$
САД, мм рт. ст.	$131,8 \pm 18,2$	$143,5 \pm 19,8$	$130,8 \pm 17,5$	$131,9 \pm 17,1$	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	$80,7 \pm 11,2$	$87,7 \pm 11,4$	$85,7 \pm 10,5$	$81,4 \pm 11,9$	0,002
АГ, n (%)	16 (41,0%)	40 (74,1%)	4 (50,0%)	128 (38,7%)	$< 0,0001$
Женщины					
Количество пациентов, n (%)	77 (9,6%)	72 (9,0%)	10 (1,3%)	624 (78,0%)	NA
Возраст, лет	$49,0 \pm 10,6$	$52,7 \pm 10,6$	$46,3 \pm 12,1$	$45,8 \pm 11,5$	$< 0,0001$
ОТ ≥ 80 см, n (%)	59 (76,6%)	49 (68,1%)	4 (40,0%)	372 (60,2%)	0,01
САД, мм рт. ст.	$122,0 \pm 14,9$	$134,5 \pm 22,9$	$123,4 \pm 16,4$	$125,4 \pm 19,5$	0,0005
ДАД, мм рт. ст.	$75,4 \pm 9,1$	$80,6 \pm 12,3$	$73,3 \pm 9,9$	$77,4 \pm 11,8$	0,03
АГ, n (%)	27 (35,1%)	39 (54,2%)	3 (30,0%)	211 (33,8%)	0,008
ТГ $> 1,7$ ммоль/л, n (%)	20 (26,0%)	22 (31,0%)	0	111 (17,9%)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	$5,08 \pm 0,63$	$5,52 \pm 1,51$	$4,84 \pm 0,50$	$5,13 \pm 0,88$	0,009

Примечание: n — количество; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ТГ — триглицериды; NA (Not Applicable) — нецелесообразность сравнения данных.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДОВ
В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ SCORE**

Показатель	≤ 1 %	1–5 %	5–10 %	> 10 %	Итого
ТИМ определена, n	661	362	76	20	1119
ТИМ>0,9 мм, n (%)	101 (15,3 %)	133 (36,7 %)	38 (50,0 %)	8 (40,0 %)	280 (25,0 %)
кфСРПВ-В определена, n	723	414	77	29	1243
кфСРПВ-В > 10 м/с, n (%)	70 (9,7 %)	56 (13,5 %)	9 (11,7 %)	4 (13,8 %)	139 (11,2 %)
CAVI определены, n	751	471	91	36	1349
CAVI ≥ 9, n (%)	45 (6,0 %)	84 (17,8 %)	28 (30,8 %)	18 (50,0 %)	175 (13,0 %)
ЛПИ определены, n	752	472	91	36	1351
ЛПИ ≤ 0,9, n (%)	17 (2,3 %)	14 (3,0 %)	1 (1,1 %)	1 (2,8 %)	33 (2,4 %)

Примечание: ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

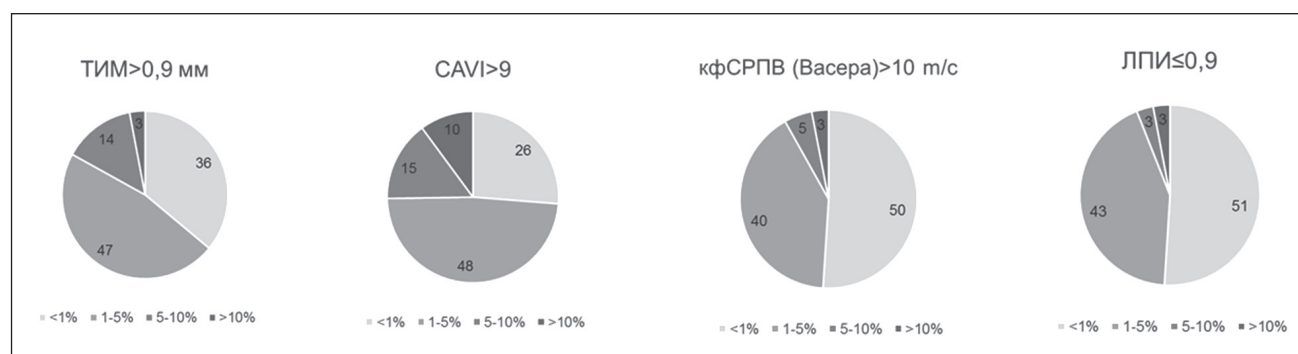
пациентов (ТИМ у 1119, кфСРПВ-В у 1243, CAVI у 1349, ЛПИ у 1351 пациента). В таблице 5 представлены результаты определения субклинических изменений сосудов по отношению к количеству пациентов в каждой группе риска (количество пациентов с отклонениями в определенной группе риска/количество пациентов в этой группе риска), что создает видимость смещения большей распространенности в сторону пациентов высокого риска, однако это ложное представление обусловлено большим количеством пациентов в группах невысокого риска.

На диаграммах рисунка 2 представлены результаты расчетов в виде количества пациентов с отклонением от нормы в определенной группе риска/общее количество с отклонением от нормы. Таким образом, становится очевидным, что у пациентов низкого и промежуточного риска наблюдается наибольшая распространенность субклинического поражения сосудов.

Обсуждение

В настоящее исследование вошло небольшое количество лиц с высоким и очень высоким риском по шкале SCORE. В то же время достаточно многочисленной оказалась группа промежуточного риска, как у мужчин, так и у женщин, требующая особого внимания с учетом парадокса Роуза. Также в нашем исследовании установлена невысокая распространенность субклинического поражения артерий в популяции: более чем у 75 % обследованных не выявлено признаков субклинического поражения артерий, лишь у двух пациентов зафиксированы отклонения одновременно по данным всех методов обследования. Аналогичных работ в российской популяции не выполнялось; при этом ранее анализ распространенности субклинического атеросклероза и артериосклероза проводился в основном на когортах с различной нозологией. Так, в 2008 году профессор В. А. Милягин с соавторами, обследовав 1563 человека в возрасте от 19 до 90 лет, выделил

**Рисунок 2. Распространенность субклинического поражения артерий
в группах пациентов с различным риском по шкале SCORE**



Примечание: ТИМ — толщина комплекса «интима-медиа»; CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс.

группу практически здоровых лиц (всего 447 человек), где средний показатель CAVI составил $7,8 \pm 1,1$ [14]. Кроме того, отмечалось значимое увеличение CAVI при наличии отягощенной наследственности по АГ. Позднее, в 2014 году, были опубликованы результаты обследования когорты пациентов с АГ 1–2 степени, не получавших антигипертензивную терапию: средние значения СРПВ («VaSera») слева составили $8,88 \pm 1,47$ м/с, средние значения CAVI — $7,7 \pm 1,13$ слева, $8,6 \pm 1,26$ справа [15]. Наиболее полно данный аспект изучался японскими исследователями. Так, в ходе обследования 32 700 человек (16 700 мужчин и 16 000 женщин) К. Suzuki с соавторами были вычислены референсные значения CAVI для относительно здоровой популяции согласно полу и возрасту, на основе которых путем регрессионного анализа были разработаны формулы расчета CAVI для мужчин и женщин с учетом возраста [16]. Кроме того, были получены средние значения в популяции в возрастных группах; однако сопоставление с данными нашего исследования затруднительно, так как в исследовании К. Suzuki производилась оценка средних значений только в различных возрастных группах, в то время как в нашей работе проводилась оценка данных без стратификации по возрасту.

В целом можно отметить, что по данным настоящего исследования наиболее чувствительными методиками для оценки поражения артерий являются определение КИМ и, в меньшей степени, индекса CAVI, тогда как ЛПИ оказался самым малочувствительным параметром. По результатам популяционного исследования жителей Шотландии в 2008 году были опубликованы данные о распространенности снижения ЛПИ: так, у 10,9% обследованных ЛПИ оказался равным 0,9 и менее; кроме того, снижение ЛПИ чаще наблюдалось у женщин (13,9%) в сравнении с мужчинами (7,3%), что значительно превосходит по частоте результаты в нашей популяции у обоих полов [17]. При оценке процентного соотношения субклинического поражения артерий по гендерному признаку мы обнаружили более высокую распространенность лиц с повышением индекса CAVI и более высокие средние значения кфСРПВ-В у мужчин. По результатам обследования 110 относительно здоровых лиц корейской национальности в возрасте от 20 до 69 лет также были выявлены значимо более высокие средние значения кфСРПВ у мужчин и их связь с возрастом у обоих полов [18]. Однако средние значения у корейских мужчин и женщин отличались от результатов нашего исследования, что, вероятно, обусловлено этническими особенностями или иной методологией исследования. Причиной более высоких

значений кфСРПВ-В у мужчин в нашей выборке, возможно, является большая гемодинамическая нагрузка у мужчин (более высокий средний уровень офисного АД и более высокая распространенность АГ). По данным Фрамингемского исследования на выборке более 2000 человек при анализе данных кфСРПВ не было получено ассоциации с возрастом и полом [6]. В исследовании К. Suzuki с соавторами, о котором упоминалось выше, также отмечались более высокие средние значения CAVI у мужчин в сравнении с женщинами в различных возрастных группах [16]. В нашем исследовании не было выявлено значимых различий по гендерному признаку ни при сравнении средних значений ЛПИ, ни при оценке процентного соотношения лиц со сниженным ЛПИ, что согласуется с данными крупного исследования ABC [19]. При оценке связи маркеров субклинического поражения артерий с традиционными факторами риска в нашем исследовании корреляции были получены в основном для показателя ТИМ. Данные о связи ТИМ с возрастом, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами А. Kitamura с соавторами [20]. По данным нашего исследования вне зависимости от гендерных различий была выявлена связь повышенных значений CAVI с возрастом, а также с уровнем АД. Связь CAVI с возрастом документирована также крупным японским исследованием, в котором К. Suzuki с соавторами, обследовав 6 000 относительно здоровых лиц в возрасте от 20 до 70 лет, также пришли к выводу, что величина CAVI линейно увеличивается с возрастом [16]. Кроме того, в нашем исследовании у пациентов с изолированным повышением CAVI вне зависимости от возраста были выявлены более высокий уровень АД, большая распространенность АГ. Только у женщин чаще отмечалась гипертриглицеридемия и выше уровень глюкозы натощак, у мужчин подобных ассоциаций выявлено не было. В других исследованиях, где оценка результатов проводилась без учета гендерных особенностей, имеются данные об увеличении CAVI при наличии метаболических нарушений, сахарного диабета и гиперхолестеринемии [21].

При оценке взаимосвязи результатов диагностики субклинического поражения артерий с помощью различных методик в нашей работе была получена лишь одна значимая корреляция — кфСРПВ-В с ТИМ. Это ставит под сомнение возможность взаимозаменяемости методов исследований и диктует необходимость проверки прогностического значения различных методов с целью определения оптимального. В ряде исследований, например, в работе А. Takaki с соавторами [22], а также в исследовании Т. Okura [23], была выявлена значимая

связь индекса CAVI и ТИМ, что, возможно, объясняется различными характеристиками и объемом выборок.

Корреляции риска по шкале SCORE с CAVI, ЛПИ и ТИМ, полученные в нашем исследовании, подтверждают целесообразность использования данных методик дополнительно к шкале SCORE для уточнения сердечно-сосудистого риска. Так, в 2013 году результаты исследования M. Kavuosi продемонстрировали дополнительную прогностическую значимость толщины КИМ в совокупности с традиционными факторами риска у женщин 55–75 лет, что позволило реклассифицировать женщин из группы низкого риска в группу высокого; у мужчин значимых различий выявлено не было [24]. В работе T. Sehestedt с соавторами был проанализирован вклад данных кфСРПВ при оценке предсказательной ценности сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. В результате обследования 1 968 пациентов без значимой сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета в течение 7,8 лет была показана как независимая прогностическая ценность различных маркеров субклинического поражения артерий, в том числе кфСРПВ, так и повышение предсказательной ценности в дополнение к риску по шкале SCORE [1].

Выводы

В российской популяции отмечается невысокая распространенность субклинического поражения артерий по данным различных методов его диагностики; при этом чаще всего встречалось утолщение ТИМ, реже всего — снижение ЛПИ.

Проведение оценки субклинического поражения сосудов наиболее целесообразно у лиц с низким и промежуточным риском: в данных подгруппах отмечена максимально высокая встречаемость подобных поражений, что может свидетельствовать о неоднородности степени риска внутри подгруппы. При этом уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE коррелировал со значениями CAVI, ЛПИ и ТИМ.

Показатели субклинического поражения сосудов, измеренные с помощью различных методов, слабо коррелируют между собой и крайне редко отклонены от нормальных значений у одних и тех же лиц, что не позволяет рассматривать применение различных методов как взаимозаменяемых.

Распространенность повышения индекса CAVI и ТИМ значимо выше у мужчин, у которых также чаще выявлялись АГ, гипертриглицеридемия и повышенный уровень глюкозы натощак.

ТИМ вне зависимости от пола ассоциирована с антропометрическими показателями: окружно-

стью талии, ИМТ, а у женщин — с САД. У лиц с изолированным повышением CAVI вне зависимости от возраста был значимо более высокий уровень АД и большая распространенность АГ, только у женщин чаще отмечалась гипертриглицеридемия и выше уровень глюкозы натощак.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31(7):883–891.
2. Алиева А. С., Ротарь О. П., Конради А. О. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне. *Трансляционная медицина*. 2014;2:26–38. [Alieva AS, Rotar OP, Konradi AO. Subclinical vascular damage assessment on population level. *Translational Medicine*. 2014;2:26–38. In Russian].
3. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2011;123(5):551–565.
4. Den Ruijter HM, Peters SA, Todd J, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2012;308(8):796–803.
5. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *J Am Med Assoc*. 2012;308(8):788–795.
6. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511.
7. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;6:25–34. [Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study Research Organizing Committee of the ESSE-RF project. *Preventive medicine*. 2013; 6:25–34. In Russian].
8. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–2752.
9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization. 2000.
10. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987–1003.
11. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of echocardiography carotid intima-media thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
12. Shoda T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI–VaSera. *ME Times*. 2005;7.

13. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF et al. Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538–545.

14. Милягина И. В., Милягин В. А., Поздняков Ю. М., Лексина Ю. Н., Коптева В. В. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — новый предиктор сердечно — сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7:22–26. [Milyagina IV, Milyagin VA, Pozdnyakov YuM, Leksina YuN, Kopteva VV. Cardio-ankle vascular index — a new cardiovascular risk predictor. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008;7:22–26. In Russian].

15. Мордвинова Е. В., Ощепкова Е. В., Федорович А. А., Рогоза А. Н. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;4(52):18–27. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogozha AN. Arterial stiffness and functional state of skin microcirculatory vessels in the middle age persons with arterial hypertension. *Regional Hemodynamics and Microcirculation.* 2014;4(52):18–27. In Russian].

16. Suzuki K, Ishizuka N, Makoto M, Masuya N, Abe N, Arai C. Establishment of reference values of CAVI and disease characteristics. From bench to bedside: CAVI as a novel indicator of vascular function. Nikkei Medical Publishing, Inc. Minato-ku, Tokyo, Japan; 2009. P. 30–41.

17. Price JF, Stewart MC, Douglas AF, Murray GD, Fowkes GF. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28,980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(3):370–375.

18. Jang SY, Ju EY, Huh EH, Kim JH, Kim DK. Determinants of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy Koreans. *J Korean Med Sci.* 2014;29(6):798–804.

19. Hiramoto JS, Katz R, Ix JH, Wassel C, Rodondi N, Windham BG et al. Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Vascular.* 2014;22(2):142–148.

20. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke.* 2004;35(12):2788–2794.

21. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disord.* 2011;11:51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51.

22. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y. et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circulation.* 2007;71(11):1710–1714.

23. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007;30(4):335–340.

24. Elias-Smale SE, Kavousi M, Verwoert GC, Koller MT, Steyerberg EW, Mattace-Raso FU et al. Common carotid intima-media thickness in cardiovascular risk stratification of older people: the Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):698–705.

Информация об авторах:

Алиева Асият Сайгидовна — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна — аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Могучая Екатерина Викторовна — аспирант, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории математического моделирования ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Asiyat S. Alieva, MD, PhD Student, Researcher, Scientific Laboratory «Epidemiology of Hypertension», Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, PhD Student, Researcher, Scientific Laboratory, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, PhD Student, Researcher, Scientific Laboratory «Epidemiology of Hypertension», Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD Student, Researcher, Scientific Laboratory «Epidemiology of Hypertension», Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilieva, Head, Laboratory Department, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Vladislav N. Solntsev, Senior Researcher, Laboratory of Mathematic Modeling of Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, Head, Scientific Laboratory «Epidemiology of Hypertension», Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy General Director on Research, Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

Прогнозирование риска низкой приверженности мероприятиям по вторичной профилактике артериальной гипертензии у работников угольных разрезов

Е. В. Индукаева, С. А. Макаров, М. Ю. Огарков

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

Контактная информация:

Индукаева Елена Владимировна,
ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Сосновый буль-
вар, д. 6, Кемерово, Россия, 650002.
Тел.: + 7(384)264-34-71.
E-mail: indelen@mail.ru

Статья поступила в редакцию
30.07.14 и принята к печати 01.02.15.

Резюме

Цель исследования — разработать методику прогнозирования риска низкой приверженности мероприятиям по вторичной профилактике (ПВП) артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от медико-социальных факторов у работников угольных разрезов. **Материалы и методы.** Были изучены медико-социальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уровни тревожности, приверженности профилактике и лечению, качества жизни у работников угольных разрезов в рамках углубленного периодического медицинского осмотра. С помощью метода распознавания образов наибольшего правдоподобия определен индивидуальный риск низкой ПВП. **Результаты.** Выявлены 9 наиболее значимых факторов высокого риска низкой ПВП. На основании полученных данных разработана методика прогнозирования низкого уровня ПВП на основе информационных технологий. **Выводы.** Высокая распространенность ССЗ и АГ среди работников угольных разрезов требует своевременного применения мер первичной и вторичной профилактики, среди которых важное место должны занимать мероприятия, направленные на повышение ПВП. К факторам, влияющим на уровень ПВП, относятся пол, возраст, наличие вредных привычек, уровни реактивной и личностной тревожности и качества жизни работников угольных разрезов. Использование метода наибольшего правдоподобия позволяет посредством построения оценочно-прогностической таблицы производить комплексную индивидуальную оценку уровня риска низкой ПВП и эффективность проводимых лечебно-профилактических программ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогнозирование уровня приверженности вторичной профилактике и лечению, работники угольных разрезов.

Для цитирования: Индукаева Е. В., Макаров С. А., Огарков М. Ю. Прогнозирование риска низкой приверженности мероприятиям по вторичной профилактике артериальной гипертензии у работников угольных разрезов. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):252–258. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-252-258.

Prediction of low adherence to the secondary prevention of hypertension in coal miners

E. V. Indukaeva, S. A. Makarov, V. Yu. Ogarkov

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

Corresponding author:

Elena V. Indukaeva,
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovy
boulevard, Kemerovo, 650002 Russia.
Tel.: +7(384)264-34-71.
E-mail: indelen@mail.ru

Received 30 July 2014; accepted
1 February 2015.

Abstract

Objective. To develop a technique for prediction of low adherence to the secondary prevention (ASP) of hypertension (HTN), based on the assessment of medical and social factors in coal miners. **Design and methods.** The medical and social cardiovascular risk factors, anxiety levels, as well as ASP, treatment and quality of life were studied in coal miners within the complex repeated medical examination. The individual risk of low ASP was defined using the pattern of recognition of the maximum likelihood. **Results.** Nine significant factors were found to be associated with the high risk of low ASP. Based on the obtained data, the prediction technique of low ASP was developed. **Conclusions.** High prevalence of cardiovascular diseases and HTN among coal miners requires proper application of primary and secondary prevention measures with a major role given to the measures aimed at improving ASP. The factors affecting ASP level in coal miners included gender, age, bad habits, levels of reactive and personal anxiety, quality of life. The method of maximum likelihood with the prediction scale allows both conducting a comprehensive assessment of the individual risk of low ASP and efficiency of the treatment and prevention programs.

Key words: hypertension, prediction of adherence to treatment and secondary prevention, coal miners.

For citation: Indukaeva EV, Makarov SA, Ogarkov VYu. Prediction of low adherence to the secondary prevention of hypertension in coal miners. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(3):252–258. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-252-258.

Введение

В развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ведущую роль играют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР), способствующие развитию и прогрессированию этой группы болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России артериальная гипертензия (АГ) является доминирующим ФР ССЗ. По данным Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в нашей стране 42 миллиона человек, то есть 40 % взрослого

населения, имеют повышенное артериальное давление (АД). Вместе с тем эффективность лечения АГ в нашей стране в 3 раза ниже, чем в ряде развитых стран [1].

В настоящее время приходится констатировать, что активная первичная профилактика АГ не проводится, а эффективность лечения и вторичной профилактики АГ далека от оптимальной. Во многом это связано с низкой приверженностью больных АГ лечебно-профилактическим мероприятиям. Низкая приверженность профилактике и лечению очень типична для АГ — заболевания, которое в течение длительного времени может протекать без каких-либо клинических проявлений. В России,

по данным эпидемиологических исследований, из более чем 40 миллионов больных АГ у 80 % не достигается эффективный контроль уровня АД, что многократно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инсульта, инвалидизации и смерти [2].

Приверженность профилактике и лечению по определению — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям врача или медицинского работника [3].

Низкая приверженность вторичной профилактике (ПВП) и лечению оборачивается для больных повышенным риском развития осложнений и смертностью, для общества — экономическими потерями и усугублением негативных демографических тенденций. Низкая приверженность профилактике при АГ расценивается большим числом экспертов как самостоятельный фактор риска развития ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярных заболеваний, в том числе мозговых инсультов, и как фактор риска неблагоприятных исходов и смерти [4].

Большинство исследований по оценке комплаенса у пациентов с АГ свидетельствуют о низкой приверженности больных выполнению рекомендаций врача [5–9]. В то же время связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного профилактике и терапии не вызывает сомнения.

Для предупреждения осложнений АГ недостаточно только выявлять лиц с АГ: важно наблюдение за больными и адекватная профилактика, а также прогнозирование низкого уровня ПВП.

Цель исследования — разработать методику прогнозирования риска низкой ПВП АГ в зависимости от медико-социальных факторов у работников угольных разрезов.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2008–2012 годах среди работников угольных разрезов Кемеровской области в рамках углубленного периодического медицинского осмотра.

Всего осмотрено 1173 человека, из них 906 мужчин (77,2 %) и 267 женщин (22,8 %), средний возраст — $40,4 \pm 10,5$ и $44,2 \pm 9,02$ года соответственно. В возрастной структуре преобладали работники 41–50 лет (33,7 %).

По профессиональной принадлежности 27,6 % обследованных относились к машинистам специальной техники (МСТ), по 27,0 % к водителям технологического транспорта (ВТТ) и работникам

операторского и умственного труда (РОиУТ) (операторы, лаборанты и другие), 18,4 % — к техническому персоналу (ТП) (слесари, сварщики, токари и прочие).

Среди мужчин наиболее многочисленную группу представляли МСТ и ВТТ (35,4 и 35,1 % соответственно), среди женщин — РОиУТ (76,2 %). Группа ВТТ представлена только мужчинами.

Высшее образование имели 12,4 % работников, среднее специальное — 43,0 %, среднее — 44,6 %.

Среди женщин преобладали работники со средним образованием (47,7 %), среди мужчин — со средним специальным (44,6 %).

АГ выявлена у 24,8 % обследованных, в том числе среди мужчин — у 23,2 %, среди женщин — у 30,7 % ($p = 0,0001$).

Максимальное количество работников с АГ выявлено в профессиональной группе ТП (28,8 %), минимальное (19,5 %) — в группе ВТТ; различия статистически значимы ($p = 0,0016$).

Выявлены статистически значимые различия распространенности АГ в возрастных группах. В возрастных группах 19–30 и 31–40 лет АГ выявлена у 20,1 и 17,1 % лиц, в 41–50 и старше 51 года — у 25,6 и 36,5 % работников ($p = 0,001$).

Программа исследования состояла из трех компонентов: сбора материала, его обработки и последующего анализа.

Исследование проводилось с использованием выборочного метода, критерием включения являлось наличие профессиональных вредностей.

Для опроса была разработана специальная анкета, которая состояла из вопросов, отражающих социальную характеристику респондентов, данные о факторах риска ССЗ и наличии АГ. Для оценки личностной и реактивной тревожности использовался тест Спилберга-Ханина. ПВП оценивалась по методике, разработанной С. В. Давыдовым (2000) [10]. С целью изучения уровня качества жизни использовался международный стандартизированный опросник MOS SF-36.

Для обработки данных использовались методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде средней величины со стандартным отклонением [M (σ)]. Качественные данные представлены в виде относительной величины с ее 95-процентным доверительным интервалом. Различия качественных показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. За критический уровень статистической значимости была принята величина 0,05.

В целях прогнозирования использовался метод отношения правдоподобия: для градиций факторов

рассчитывались коэффициенты отношения правдоподобия (КОП), определялся диапазон риска и проводилась стратификация рисков по величине суммарного риска.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ медико-социальных факторов у работников угольных разрезов позволил определить индивидуальный риск низкой привер-

Таблица 1

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ТАБЛИЦА РАСЧЕТА КОЭФФИЦИЕНТОВ ОТНОШЕНИЯ ПРАВДОПОДОБИЯ

Медико-социальный фактор		Низкий уровень приверженности к вторичной профилактике (1)	Высокий уровень приверженности к вторичной профилактике (2)	Коэффициент отношения правдоподобия (1/2)
Пол	Мужчины	64,2	81,9	0,8
	Женщины	35,8	18,1	2,0
Возрастные группы	19–30 лет	15,1	21,7	0,7
	31–40 лет	18,7	26,4	0,7
	41–50 лет	35,1	33,4	1,05
	Старше 51 года	31,1	18,6	1,7
Образование	Среднее	44,3	44,9	0,99
	Среднее специальное	43,9	42,4	1,04
	Высшее	11,8	12,7	0,9
Курение	Не курят	54,5	38,0	1,43
	Курят	45,5	62,0	0,7
Алкоголь	Не употребляют	15,5	11,6	1,3
	Умеренно употребляют	36,21	28,5	1,3
	Злоупотребляют	48,3	59,9	0,8
Профессиональные группы	ВТТ	21,7	28,5	0,8
	МСТ	22,7	29,4	0,8
	ТП	22,0	17,8	1,2
	РОиУТ	33,6	24,3	1,4
Масса тела	Недостаток массы тела	12,1	13,7	0,9
	Нормальная масса тела	23,9	25,2	0,9
	Избыточная масса тела	39,8	40	0,99
	Ожирение	24,2	21,1	1,15
Наличие АГ	Нет АГ	75,8	74,8	1,0
	Есть АГ	24,2	25,2	0,9
Уровень реактивной тревожности	Низкий	3,8	10,6	0,4
	Средний	53,6	68,3	0,8
	Высокий	42,6	21,1	2,0
Уровень личностной тревожности	Низкий	5,2	13,9	0,4
	Средний	48,7	63,4	0,8
	Высокий	46,1	22,7	2,0
Физический компонент здоровья (SF-36)	Низкий	5,1	3,3	1,5
	Средний	86,5	89,3	0,97
	Высокий	8,4	7,4	1,1
Психологический компонент здоровья (SF-36)	Низкий	12,3	6,4	1,9
	Средний	82,6	85,3	0,97
	Высокий	5,1	8,3	0,6

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ВТТ — водители технологического транспорта; МСТ — машинисты специальной техники; ТП — технический персонал; РОиУТ — работники операторского и умственного труда.

женности лечению и вторичной профилактике. Для этого применили один из методов распознавания образов наибольшего правдоподобия, который принадлежит к числу немногих простых «машинных» способов, основанных на предположении о независимости факторов [11].

Среди работников угольных разрезов проведена интегральная оценка риска получения низкой ПВП АГ, рассчитаны КОП (табл. 1).

По каждому из девяти наиболее значимых факторов риска низкой ПВП были рассчитаны в долях единицы отношения показателей ПВП1 и ПВП2. КОП, рассчитанные по всем значимым факторам риска, дают возможность определить, насколько правдоподобна возможность высокого риска низкой ПВП (табл. 2).

Например, для определения уровня ПВП у мужчины в возрасте 38 лет, курящего, умеренно употребляющего алкоголь, из 1-й профгруппы, со средними уровнями реактивной и личностной

тревожности, а также со средними уровнями показателей физического и психологического компонентов качества жизни получено следующее значение: $p = 0,8 \times 0,7 \times 0,7 \times 1,3 \times 0,8 \times 0,8 \times 0,97 \times 0,97 = 0,25$. Данный пациент относится к группе низкого риска низкой ПВП.

КОП позволили нам осуществлять индивидуальное прогнозирование вероятности получения низкой ПВП в отношении работников угольных разрезов, поступающих на работу или уже работающих по определенной профессии, с учетом всевозможных сочетаний выделенных факторов риска: пола, возраста, наличия или отсутствия вредных привычек, уровней тревожности и качества жизни.

На основании данных прогностической таблицы определены min КОП, равный 0,02 и max КОП — 100,9, а также определены 3 интервала: низкого (0,02–33,64), среднего (33,65–67,28) и высокого (67,29–100,9) рисков. Группа благоприятного про-

Таблица 2

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ТАБЛИЦА ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКЕ ПО ДЕВЯТИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ

Медико-социальный фактор		Коэффициент отношения правдоподобия
Пол	Мужчины	0,8
	Женщины	2,0
Возрастные группы	19–30 лет	0,7
	31–40 лет	0,7
	41–50 лет	1,05
	51 год и старше	1,7
Курение	Не курят	1,43
	Курят	0,7
Употребление алкоголя	Не употребляют	1,3
	Умеренно употребляют	1,3
	Злоупотребляют	0,8
Профессиональные группы	ВТТ	0,8
	МСТ	0,8
	ТП	1,2
	РОиУТ	1,4
Уровень реактивной тревожности	Низкий	0,4
	Средний	0,8
	Высокий	2,0
Уровень личностной тревожности	Низкий	0,4
	Средний	0,8
	Высокий	2,0
Уровень физического компонента здоровья (SF-36)	Низкий	1,5
	Средний	0,97
	Высокий	1,1
Уровень психологического компонента здоровья (SF-36)	Низкий	1,9
	Средний	0,97
	Высокий	0,6

Примечание: ВТТ — водители технологического транспорта; МСТ — машинисты специальной техники; ТП — технический персонал; РОиУТ — работники операторского и умственного труда.

гноза включала лиц с показателями комплексной оценки риска ниже среднего значения.

В отношении каждой из этих групп необходимо диспансерное наблюдение с обязательным применением обоснованных видов лечебно-профилактической помощи.

На основании полученных данных разработана методика прогнозирования низкого уровня ПВП на основе информационных технологий, рекомендованная для использования на профосмотрах, позволяющая оценить уровень риска ПВП АГ до и после проведения профилактических программ.

Для оценки эффективности проводимой профилактической программы необходимо повторное ежегодное тестирование работников предприятия во время проведения профилактического медосмотра. При проведении углубленных исследований в организациях научного профиля мониторинг эффективности проводимых профилактических мероприятий осуществляется при помощи программы для электронно-вычислительных машин, позволяющей оценить уровень риска низкой ПВП АГ до и после проведения профилактических программ.

Заключение

Высокая распространенность ССЗ и АГ среди работников угольных разрезов требует своевременного применения мер первичной и вторичной профилактики, среди которых важное место должны занимать мероприятия, направленные на повышение ПВП.

К факторам, влияющим на уровень ПВП, относятся пол, возраст, наличие вредных привычек, уровни реактивной и личностной тревожности и качества жизни работников угольных разрезов.

Использование метода наибольшего правдоподобия позволяет посредством построения оценочно-прогностической таблицы производить комплексную индивидуальную оценку уровня риска низкой ПВП и эффективности проводимых лечебно-профилактических программ.

Конфликт интересов

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

Литература / References

1. Шальнова С. А., Деев А. Д., Вихирева О. В., Гаврилова Н. Е., Оганов Р. Г. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактическая медицина. 2001;2: 3–7. [Shal'nova SA, Deev AD, Vihireva OV, Gavrilova N E, Oganov RG. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. Preventive medicine. 2001;2: 3–7. In Russian].

2. Шальнова С. А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. М.; 1999. 46 с. [Shal'nova SA. Cardiovascular risk factors and indicators of life expectancy in Russian population (according to the results of a survey of a national representative sample): doctoral thesis: 14.00.06. Moscow; 1999. 46 p. In Russian].

3. Оганов Р. Г., Гиляревский С. Р., Агеев Ф. Т., Глезер М. Г. Как улучшить приверженность к лечению пациента с артериальной гипертензией. Здоровье Украины. 2008;9:47–49. [Oganov RG, Gilyarevski SR, Ageev FT, Glezer MG. How to improve adherence to treatment of the patient with hypertension. Zdorovyie Ukrainy = Health Of Ukraine. 2008;9:47–49. In Russian].

4. Ощепкова Е. В., Цагарейшвили Е. В., Зелвеян П. А., Рогоза А. Н. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях — метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертонией. Терапевтический архив. 2004;76 (4):90–94. [Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV, Salween PA, Rogoza AN. Home blood pressure monitoring as a method of increasing the adherence to treatment in patients with hypertension. Terapevticheskii Arkhiv. 2004;76(4):90–94. In Russian].

5. Palumbo G. Education of the hypertensive patients: are educational booklets useful? Epidemiol. Prev. 2001;25(3): 118–123.

6. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. BMC Med. Genet. 2007;8:3.

7. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K. et al. Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the treatment of mild hypertension study. Arch Intern Med. 1997;157 (6):638–648.

8. Brug J, Steenhuis I, Assema P, Vries H. The impact of a computer-tailored nutrition intervention. Prev Med. 1996;25: 236–242.

9. Vander S. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized trials. Eur J Clin Pharmacol. 2001;41:27–35.

10. Давыдов С. В. Методика определения приверженности к лечению. Артериальная гипертония — медико-демографическая ситуация: приверженность к лечению и качество жизни: дис. ... канд. мед. наук.: — Казань; 2004. 324 с. [Davydov SV. Method of determining adherence to treatment. Hypertension — medical-demographic situation: adherence to treatment and quality of life: PhD thesis: Kazan; 2004. 324 p. In Russian].

11. Шиган Е. Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина; 1986. 208 с. [Shigan EN. Methods of forecasting and modeling in social health research. Moscow: Medicine; 1986. 208 p. In Russian].

Информация об авторах:

Индукеева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ КИССЗ»;

Макаров Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий ФГБНУ «НИИ КИССЗ»;

Огарков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ КИССЗ».

Author information:

Elena V. Indukaeva, MD, PhD, Researcher, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Sergey A. Makarov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of the Modeling of Administrative Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.

Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии

Я. Р. Тимашева¹, Т. Р. Насибуллин¹, Э. Б. Имаева¹,
Г. Х. Мирсаева², О. Е. Мустафина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт биохимии и генетики» Уфимского научного
центра Российской академии наук, Уфа, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Уфа, Россия

Контактная информация:

Тимашева Янина Римовна,
ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН,
пр. Октября 71, г. Уфа, Россия, 450054.
Тел.: +7(347)235-60-88.
Факс: +7(347)235-61-00.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Статья поступила в редакцию
04.06.15 и принята к печати 26.06.15.

Резюме

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* с эссенциальной гипертензией (ЭГ) в этнической группе татар, проживающих на территории Республики Башкортостан. **Материалы и методы.** Проведено генотипирование по полиморфным маркерам rs1801252 гена *ADRB1*, rs1042713 гена *ADRB2* и rs4994 гена *ADRB3* методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфическими праймерами в группе из 530 человек (216 пациентов с ЭГ, 314 представителей контрольной группы). С учетом влияния половой принадлежности на риск заболевания в возрасте до 45 лет в группу исследования были включены только мужчины. **Результаты.** Нами была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ. Обнаружено, что генотип *ADRB2**A/G ассоциирован с риском ЭГ [отношение шансов (ОШ) = 1,68; $p = 0,004$], а генотип *ADRB2**G/G, напротив, является протективным в отношении развития заболевания (ОШ = 0,58; $p = 0,010$). Генотип *ADRB2**A/G также являлся маркером повышенного риска гипертензии у лиц с ожирением (ОШ = 3,01; $p = 0,010$), в то время как у носителей генотипа *ADRB2**G/G с ожирением риск ЭГ был снижен по сравнению с представителями группы контроля той же категории (ОШ = 0,29; $p = 0,010$). **Выводы.** Результаты проведенного исследования показывают, что полиморфизм rs1042713 гена *ADRB2* ассоциирован с риском ЭГ, причем выраженность данного эффекта возрастает с увеличением индекса массы тела.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, бета-адренорецепторы, генетический полиморфизм, анализ ассоциаций.

Для цитирования: Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., Мустафина О. Е. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):259–266. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.

Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension

Y. R. Timasheva¹, T. R. Nasibullin¹, E. B. Imaeva¹,
G. Kh. Mirsaeva², O. E. Mustafina¹

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yanina R. Timasheva,
Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa
Scientific Centre of Russian Academy of
Sciences, 71 Oktyabrya av., Ufa, 450054
Russia.
Tel.: +7(347)235–60–88.
Fax: +7(347)235–60–88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Received 4 June 2015;
accepted 26 June 2015.

Abstract

The aim of the current study was to analyse an association between *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* gene variants and essential hypertension (EH) in the ethnic group of Tatars residing in the Republic of Bashkortostan (Russian Federation). **Design and methods.** We performed genotyping of *ADRB1* rs1801252, *ADRB2* rs1042713 and *ADRB3* rs4994 polymorphisms using polymerase-chain reaction with allele-specific primers in the study group consisting of 530 individuals (216 hypertensive patients, 314 controls). Considering the fact that gender is a major risk factor for the development of hypertension before age 45, the study group was composed of male individuals. **Results.** We detected an association between *ADRB2* rs1042713 and EH. *ADRB2**A/G genotype was found to be associated with an increased risk of EH (odds ratio, OR = 1,68; p = 0,004); *ADRB2**G/G genotype, on the contrary, was shown to be protective against the disease (OR = 0,58; p = 0,01). *ADRB2**A/G genotype also marked an increased risk of hypertension in patients with obesity (OR = 3,01; P = 0,01), while *ADRB2**G/G genotype carriers with body mass index > 30 kg/m² had lower risk of EH (OR = 0,29; P = 0,01) when compared to the control individuals of the same category. **Conclusion.** Our study has shown that *ADRB2* rs1042713 polymorphism is associated with the risk of EH, and the effect is more pronounced in individuals with obesity.

Key words: essential hypertension, beta-adrenoreceptors, gene polymorphism, association study.

For citation: Timasheva YaR, Nasibullin TR, Imaeva EV, Mirsaeva GKh, Mustafina OE. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(3):259–266. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.

Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь, — основной фактор риска развития инфаркта миокарда и инсульта, которые представляют собой главную причину заболеваемости и смертности в современном мире. В настоящее время артериальная гипертензия диагностирована у 972 миллионов человек; к 2025 году прогнозируется рост числа больных до 1,56 миллиарда [1]. Несмотря на наличие большого арсенала антигипертензивных препаратов, контроля над артериальным давлением удается достичь менее чем

у 30% больных. В связи с этим особый интерес представляет поиск новых мишеней антигипертензивной терапии, а также персонализация выбора антигипертензивных препаратов путем определения индивидуальных генетических особенностей организма пациента.

Бета-адренергические рецепторы человека участвуют в разнообразных физиологических и патофизиологических реакциях, опосредуемых катехоламинами, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. Выделяют три группы бета-адренорецепторов:

бета-1-адренорецепторы экспрессируются в сердце, почках, кровеносных сосудах и участвуют в регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса, бета-2-адренорецепторы связаны с медленными кальциевыми каналами L-типа и обеспечивают расслабление гладкой мускулатуры (бронходилатацию и вазодилатацию), бета-3-адренорецепторы обнаруживаются преимущественно в жировой ткани, тонком кишечнике и эндотелии сосудов. Они принимают участие в процессах липолиза, утилизации глюкозы, снижении перистальтики кишечника, развитии отрицательных хронотропных и инотропных реакций. Таким образом, физиологическая роль бета-адренорецепторов делает их гены интересным объектом для изучения в аспекте предрасположенности к артериальной гипертензии.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1*, *ADRB2* и *ADRB3* с ЭГ в этнически однородной выборке татар, проживающих в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

Исследование выполнялось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Разрешение на проведение исследования было получено от комитета по этике ИБГ УНЦ РАН; все участники дали письмен-

ное информированное добровольное согласие. Материалом для исследования послужили образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) 530 человек (216 пациентов с эссенциальной гипертензией, 314 представителей контрольной группы). С учетом различий в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, возникающих в результате влияния мужских и женских половых гормонов, а также для повышения однородности выборки и увеличения статистической силы исследования в группу исследуемых отбирались только мужчины. Группа больных состояла из 216 мужчин (средний возраст — $53,23 \pm 8,37$ года) с длительностью заболевания более года (средний возраст манифестации заболевания составил $42,24 \pm 8,27$ года). Диагноз ЭГ устанавливался на основании Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго пересмотра (2010). Обследование проводилось на базе Республиканского кардиологического центра города Уфы. Все больные прошли обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови и мочи, регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, эхокардиографическое и доплеровское исследование, а также велоэргометрию и холтеровское мониторирование по показаниям. Контрольную группу составили 314 мужчин (средний возраст $43,58 \pm 7,13$ года) без признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Все участники исследования

Таблица 1

НОМЕНКЛАТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ ЛОКУСОВ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ, РАЗМЕРЫ АМПЛИФИЦИРУЕМЫХ ФРАГМЕНТОВ

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов (п. н.)
ADRB1	rs1801252 +231A>G Ser49Gly	F CTCGTTGCTGCCTCCCG R AAGAGGTTGGTGAGCGTCTG <i>BsuRI (HaeIII)</i>	A 125+43 G 27+98
ADRB2	rs1042713 +46A>G Arg16Gly	G CCTTCTTGCTGGCACCCAATG A CCTTCTTGCTGGCACCCAATA F ACATTGCCAAACACGATGGC R GAATGAGGCTTCCAGGCGT	BK 258 130
ADRB3	rs4994 +190T>C Trp64Arg	T GGTCATCGTGGCCATCGCCT C GGTCATCGTGGCCATCGCCC F GAACAGCTCTCTTGCCCCAT R CACCAGGAGTCCCATCACCAG	100 BK 250

Примечание: BK — внутренний контроль (фрагмент дезоксирибонуклеиновой кислоты, амплифицирующийся вне зависимости от наличия или отсутствия исследуемого полиморфизма, используемый для исключения ложноотрицательных результатов).

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНОВ
ADRB1, ADRB2 И ADRB3 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

Генотип/ аллель	Контроль		Больные		p	ОШ
	n	p ± s _p	n	p ± s _p		
ADRB1 rs1801252						
A/A	210	71,43 ± 2,63	133	67,17 ± 3,34	0,319	–
A/C	73	24,83 ± 2,52	59	29,80 ± 3,25	0,254	–
C/C	11	3,74 ± 1,11	6	3,03 ± 1,22	0,804	–
A	493	83,84 ± 1,52	325	82,07 ± 1,93	0,488	–
C	95	16,16 ± 1,52	71	17,93 ± 1,93		
ADRB2 rs1042713						
A/A	62	20,2 ± 2,29	38	17,92 ± 2,63	0,572	–
A/G	146	47,56 ± 2,85	128	60,38 ± 3,36	0	1,68
G/G	99	32,25 ± 2,67	46	21,70 ± 2,83	0,010	0,58
A	270	43,97 ± 2,00	204	48,11 ± 2,43	0,205	–
G	344	56,03 ± 2,00	220	51,89 ± 2,43		
ADRB3 rs4994						
T/T	203	67,00 ± 2,70	151	71,56 ± 3,11	0,288	–
T/C	87	28,71 ± 2,60	50	23,70 ± 2,93	0,22	–
C/C	13	4,29 ± 1,16	10	4,74 ± 1,46	0,831	–
T	493	81,35 ± 1,58	352	83,41 ± 1,81	0,41	–
C	113	18,65 ± 1,58	70	16,59 ± 1,81		

Примечание: n — численность; $p \pm s_p$ — частота $\pm$ ошибка частоты; p — уровень значимости; ОШ — отношение шансов (odds ratio).

принадлежали к этнической группе татар, постоянно проживающих на территории Республики Башкортостан (при анкетировании выясняли этническую принадлежность и место рождения предков в трех поколениях, потомки смешанных браков не включались в исследование).

Критериями для исключения из исследования было наличие сосудистых осложнений артериальной гипертензии (инфаркта миокарда и инсульта), а также сахарного диабета, выраженных сопутствующих заболеваний легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови и нарушений обмена веществ.

ДНК выделяли из 8 мл цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [2]. Генотипирование по полиморфным маркерам rs1801252 гена *ADRB1*, rs1042713 гена *ADRB2* и rs4994 гена *ADRB3* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами, которые были подобраны с использованием программы «DNASar 5.05» и базы данных однонуклеотидных полиморфизмов dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) (Таблица 1). Полученные фрагменты разделяли в двухпроцентном агарозном геле и идентифици-

ровали с помощью видеогельдокументирующей системы «Mega-Bioprint 1100» (Vilber Lourmat, Франция).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди-Вайнберга проводился с помощью программы «Arlequin 3.0». Для сравнения групп по частотам генотипов использовался точный двусторонний тест Фишера. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля или генотипа вычислялся как показатель отношения шансов (odds ratio, ОШ). Взаимосвязь полиморфных вариантов с количественными признаками оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При сравнении нескольких групп использовалась поправка Бонферрони. Различия считались значимыми при $p_{\text{Bonf}} < 0,05$. Для построения многофакторной регрессионной модели использовался метод логистического регрессионного анализа с введением возраста манифестации заболевания, индекса массы тела (ИМТ) в качестве предикторов.

Таблица 3
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ rs1042713 ГЕНА *ADRB2*

	A/A M ± SE	A/G M ± SE	G/G M ± SE	P	Разность средних (A/A — A/G) ± SE	CI	P _{bonf}
САД (мм рт. ст.)	125,31 ± 1,35	132,51 ± 1,24	129,77 ± 1,41	0,01	-7,21 ± 2,19	(-12,47) — (-1,94)	0,003
ДАД (мм рт. ст.)	82,77 ± 0,83	85,81 ± 0,66	84,70 ± 0,80	0,05	-3,04 ± 1,21	(-5,94) — (-0,13)	0,037

Примечание: M ± SE — среднее значение ± ошибка среднего; p — критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок; P_{bonf} — уровень значимости с поправкой на множественность сравнений.

Результаты

Наблюдаемое распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Выявлена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ. Частота генотипа *ADRB2**A/G повышена среди больных ЭГ (60,38 % против 47,56 % в группе контроля, p = 0,004), относительный риск составил 1,68 (доверительный интервал, ДИ: 1,18–2,40; p = 0,004), что позволяет считать гетерозиготный генотип предрасполагающим к развитию ЭГ (Таблица 2). Частота генотипа *ADRB2**G/G понижена в группе больных по сравнению с контрольной группой (21,7 % против 32,25 %, p = 0,010). Величина ОШ по данному генотипу составила 0,58 (ДИ: 0,39–0,87; p = 0,010), что свидетельствует о его протективной роли.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ANOVA продемонстрировали, что у носителей генотипа *ADRB2**A/G значимо повышен уровень систолического артериального давления по сравнению с носителями генотипа *ADRB2**A/A (132,51 ± 1,24 против 125,31 ± 1,35 мм рт. ст., p_{Bonf} = 0,03) (Таблица 3). Уровень диастолического артериального давления у носителей гетерозиготного генотипа также был значимо выше, чем у гомозигот по аллелю *ADRB2**A (85,81 ± 0,66 против 82,77 ± 0,83 мм рт. ст., p_{Bonf} = 0,037) (Таблица 3).

Помимо этого, обнаружено, что генотип *ADRB2**A/G является маркером повышенного риска артериальной гипертензии у лиц с ожирением. Частота генотипа A/G повышена в группе больных ЭГ с ожирением по сравнению с группой контроля (65,08 % против 38,24 %; p = 0,010, ОШ = 3,01, ДИ 1,27–7,14) (Таблица 4). Генотип *ADRB2**G/G встречался реже среди пациентов с ИМТ >30 кг/м², чем среди представителей группы контроля той же категории (20,63 % против 47,06 %, p = 0,010), что может свидетельствовать о его протективной роли в отношении развития ЭГ у лиц с ожирением (ОШ = 0,29, ДИ 0,12–0,72) (Таблица 4). По результатам анализа ассоциаций с ЭГ в зависимости от наличия других факторов риска (возраст начала заболевания, курение, отягощенный семейный анамнез) не обнаружено влияния данных факторов на риск развития ЭГ у носителей различных генотипов полиморфного маркера *ADRB2* rs1042713. Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа с использованием возраста начала заболевания и ИМТ в качестве предикторов подтверждают, что генотип *ADRB2**A/G является фактором риска развития ЭГ (Таблица 5).

Ассоциаций с ЭГ полиморфных маркеров генов *ADRB1* и *ADRB3* не выявлено.

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА rs1042713 ГЕНА *ADRB2* С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ (ИМТ >30 КГ/М²)

Генотип/ аллель	Контроль		Больные		p	ОШ
	n	$p \pm s_p$	n	$p \pm s_p$		
A/A	5	14,71 ± 6,07	9	14,29 ± 4,41	1	—
A/G	13	38,24 ± 8,33	41	65,08 ± 6,01	0,02	3,01
G/G	16	47,06 ± 8,56	13	20,63 ± 5,10	0,010	0,29
A	23	33,82 ± 5,74	59	46,83 ± 4,45	0,1	—
G	45	66,18 ± 5,74	67	53,17 ± 4,45		

Примечание: n — численность; $p \pm s_p$ — частота ± ошибка частоты; p — уровень значимости; ОШ — отношение шансов (odds ratio).

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

Предикторы	B	p	ОШ	95 % ДИ _{ош}
Возраст начала заболевания	–0,04	0,01	0,96	0,93–0,99
ИМТ	0,17	0	1,18	1,11–1,26
<i>ADRB2</i> *A/A	–0,11	0,01	0,89	0,61–1,31
<i>ADRB2</i> *A/G	0,42		1,52	1,13–2,05
<i>ADRB2</i> *G/G	–0,31		0,74	0,52–1,05
Константа	–3,61	0	0,03	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Обсуждение

В результате проведенного исследования нами была обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* с ЭГ у мужчин. Этот полиморфизм связан с заменой глицина на аргинин в 16-й позиции (Gly16Arg) белка бета-2-адренорецептора. Ген *ADRB2* экспрессирован в клетках гладкой мускулатуры, состоит из одного экзона протяженностью 2015 нуклеотидов и локализован на хромосоме 5, в регионе, для которого была обнаружена связь с астмой и atopическими заболеваниями [3]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что аллель G связан с усиленным подавлением функции бета-2-адренорецептора в гладкомышечных клетках под действием бета-агонистов [4]. Функциональная роль полиморфизма подтверждается результатами клинических исследований, показавших, что у носителей аллеля A отмечается более выраженная реакция на альбутерол, а также наблюдается более высокая смертность на фоне терапии бета-блокаторами при остром коронарном синдроме [5]. Наиболее широко изучена ассоциация полиморфного варианта rs1042713 с астмой и эффективностью противоастматических препаратов, хотя результаты этих исследований имеют противоречивый характер. Некоторым исследователям не удалось выявить ассоциации данного

локуса с астмой, но при этом была обнаружена связь полиморфизма rs1042713 с тяжестью течения заболевания [6–8]. Было также продемонстрировано, что у гомозигот по аллелю A более выражена реакция на бета-адреномиметики, хотя в некоторых исследованиях это различие наблюдалось лишь при применении высоких доз препаратов, а в иных не наблюдалось вовсе [9–11].

Ряд работ посвящен изучению роли полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* в развитии сердечной недостаточности. Показано, что у носителей аллеля A отмечается более высокое пиковое потребление кислорода, а следовательно, лучше прогноз заболевания по сравнению с носителями аллеля G [11]. Тем не менее в другом исследовании не было найдено ассоциаций данного полиморфизма с показателями сердечной деятельности и эффективностью терапии бета-блокаторами у больных с хронической сердечной недостаточностью [12]. Наконец, у больных идиопатической кардиомиопатией аллель A связан с пониженным риском отторжения при трансплантации сердца [14].

Есть данные об ассоциации аллеля A с сахарным диабетом 2-го типа [15, 16]. Другими исследователями показана связь аллеля G с инсулинорезистентностью [17]. Также противоречивы данные об ассоциации данного полиморфного варианта

с артериальной гипертензией: у больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружена ассоциация с повышенным артериальным давлением как у носителей аллеля А, так и у носителей аллеля G, а в некоторых исследованиях вовсе не найдено связи этого полиморфного локуса с артериальной гипертензией [18–20]. Наконец, в ряде исследований была обнаружена связь аллеля А с повышенным ИМТ, тогда как в других был продемонстрирован протективный эффект данного аллеля в отношении ожирения [20–24].

Таким образом, несмотря на выраженную функциональность полиморфного варианта rs1042713 гена *ADRB2* и большое количество работ, посвященных изучению связи данного полиморфизма с развитием целого ряда заболеваний, биологическая роль его остается неясной. Обращает на себя внимание тот факт, что полиморфизм rs1042713 связан с метаболическими нарушениями, а также то, что наблюдаемые ассоциации носят порой противоположный характер в различных мировых популяциях. Возможно, это обусловлено влиянием средовых факторов (образ жизни, характер питания, количество потребляемых калорий), модифицирующих эффект данного полиморфизма. Ранее было продемонстрировано, что полиморфизм rs1042713 гена *ADRB2* связан с нарушением катехоламинзависимого липолиза [24]. Особого интереса заслуживают два обстоятельства. Во-первых, наблюдаемое при воздействии бета-адреномиметика повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови у мужчин было более выражено у гомозигот по аллелю G по сравнению с гетерозиготами, в то время как между группами носителей генотипов G/G и A/A не было найдено статистически значимых различий. Во-вторых, у женщин влияние полиморфизма rs1042713 на липолиз было гораздо более выраженным и включало в себя повышение содержания как свободных жирных кислот, так и глицерина, а также снижение окисления жирных кислот. Полагают, что наблюдаемые различия биологического эффекта полиморфного локуса rs1042713 у мужчин и женщин связаны с гендерными особенностями распределения жировых отложений, а также спецификой протекания катехоламининдуцированного липолиза в различных жировых депо (подкожном, висцеральном и бедренно-ягодичном) [25].

Результаты исследования свидетельствуют о связи полиморфного локуса rs1042713 гена *ADRB2* с риском ЭГ у мужчин-татар. В частности, обнаружено, что генотип *ADRB2**G/G является протективным, а генотип *ADRB2**A/G — predisposing к развитию ЭГ, причем выраженность данного эффекта возрастает с увеличением

ИМТ. Полученные результаты (повышение артериального давления у носителей генотипа *ADRB2**A/G, ассоциация данного генотипа с риском артериальной гипертензии, наиболее выраженная у лиц с ожирением) позволяют предположить, что наличие двух форм белка бета-2-рецептора у гетерозигот приводит к специфическому взаимодействию рецептора с лигандом, неблагоприятному в отношении развития метаболических нарушений и артериальной гипертензии. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения молекулярных механизмов участия гена бета-2-адренорецептора в этиопатогенезе эссенциальной гипертензии, в том числе его роли в развитии заболевания у женщин.

Финансирование

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК» и при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13–04–01561-а).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005;365(9455):217–223.
2. Mathew CC. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in molecular biology*. Ed. Walker J. M. N. Y. Human Press; 1984. P. 31–34.
3. Brodde OE. β -1 and β -2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Therap*. 2008;117(1):1–29.
4. Liggett SB. β 2-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161 (suppl.2): S197–S201.
5. Green SA, Turki J, Bejarano P, Hall IP, Liggett SB. Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 1995;13(1):25–33.
6. Litonjua AA, Gong L, Duan QL, Shin J, Moore MJ, Weiss ST et al. Very important pharmacogene summary *ADRB2*. *Pharmacogen Genomics*. 2010;20(1):64.
7. Hawkins GA, Weiss ST, Bleeker ER. Clinical consequences of *ADRB2* polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008;9(3):349–358.
8. Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the association of β 2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):963–972.
9. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K et al. *ADRB2* polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):150–157.
10. Thakkeinstian A, McEvoy M, Minelli C, Gibson P, Hancox B, Duffy D et al. Systematic review and meta-analysis of the

association between β 2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3): 201–211.

11. Choudhry S, Ung N, Avila PC, Ziv E, Nazario S, Casal J et al. Pharmacogenetic differences in response to albuterol between Puerto Ricans and Mexicans with asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005;171(6):563–570.

12. Martin AC, Zhang G, Rueter K, Khoo SK, Bizzantino J, Hayden CM et al. Beta-2-adrenoceptor polymorphisms predict response to β 2-agonists in children with acute asthma. *J Asthma*. 2008;45(5):383–388.

13. Hawkins GA, Tantisira K, Meyers DA, Ampleford EJ, Moore WC, Klanderman B et al. Sequence, haplotype, and association analysis of ADR β 2 in a multiethnic asthma case-control study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006;174(10):1101–1109.

14. Wagoner LE, Craft LL, Singh B, Suresh DP, Zengel PW, McGuire N et al. Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res*. 2000;86 (8):834–840.

15. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Mc Fadden E, Foucher-Hossein C et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(3):137–142.

16. Forleo C, Resta N, Sorrentino S, Guida P, Manghisi A, De Luca V et al. Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med*. 2004;117(7):451–458.

17. Gjesing AP, Sparsø T, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T et al. No consistent effect of ADRB2 haplotypes on obesity, hypertension and quantitative traits of body fatness and blood pressure among 6,514 adult Danes. *PloS one*. 2009;4(9): e7206.

18. Chang TJ, Tsai MH, Jiang YD, Lee B, Lee KC, Lin JY et al. The Arg16Gly polymorphism of human β 2-adrenoreceptor is associated with type 2 diabetes in Taiwanese people. *Clin Endocrinol*. 2002;57(5):685–690.

19. Masuo K1, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. β 2-and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation*. 2005;111(25):3429–3434.

20. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, Ranstam J, Råstam L et al. Polymorphism in the β 1-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation*. 2001;104(2):187–190.

21. Pereira SB, Velloso MWM, Chermont S, Quintão MM, Nunes Abdhala R, Giro C et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):259–265.

22. Gao Y, Lin Y, Sun K, Wang Y, Chen J, Wang H et al. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β -adrenergic receptor genes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2014;16(3):207–213.

23. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6): e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489.

24. Pereira AC, Floriano MS, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG et al. β 2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*. 2003;42(4):685–692.

25. Jocken JWE, Blaak EE, Schiffelers S, Arner P, van Baak MA, Saris WH. Association of a beta-2 adrenoceptor (ADRB2) gene variant with a blunted in vivo lipolysis and fat oxidation. *Int J Obes*. 2007;31(5):813–819.

Информация об авторах

Тимашева Янина Римовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Насибуллин Тимур Русланович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Имаева Эльвира Богдановна — аспирант, ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН;

Мирсаева Гульчагра Ханифовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии БГМУ, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Мустафина Ольга Евгеньевна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологической генетики ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН.

Author information

Yanina R. Timasheva, MD, PhD, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Timur R. Nasibullin, MD, PhD, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Elvira B. Imaeva, MD, PhD student, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

Gulchagra Kh. Mirsaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

Olga E. Mustafina, PhD, Doctor of Biology Science, Professor, Head, Laboratory of Physiology Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia.

Генетические маркеры сердечно-сосудистых факторов риска и артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории

Т. А. Мулерова^{1,2}, О. В. Груздева¹, В. Н. Максимов³,
М. И. Воевода³, М. Ю. Огарков^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Россия

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия, 650002.
Тел./факс: +7(960)906-36-56.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
02.02.15 и принята к печати 10.04.15.*

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфизмов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с артериальной гипертензией (АГ) и ее факторами риска в коренной популяции Горной Шории. **Материалы и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследовано 395 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133). **Результаты.** В коренной популяции Горной Шории средние показатели триглицеридов, индекса атерогенности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности были выше у лиц с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B. Шорцы с ожирением в 2,8 раза чаще оказывались носителями аллеля D гена ADRA2B по сравнению с населением с нормальной массой тела. Относительный риск выявления носителей аллеля D гена ACE в группе лиц с гиперхолестеринемией в 7,9 раза выше, чем в группе с нормальным уровнем общего холестерина и 11,2 раза выше в группе лиц с гипербетахолестеринемией, чем в группе с нормальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. У гомозигот по аллелю A гена ADRB1 относительный риск развития АГ в 1,6 раза выше по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами. **Выводы.** Выявлена связь Ser49Gly полиморфизма гена ADRB1 с индексом атерогенности, I/D полиморфизма гена ADRA2B с уровнем триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, индексом атерогенности, I/D полиморфизма гена ACE с уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. Аллель D гена ADRA2B ассоциирован с ожирением, нарушением распределения жировой ткани. Аллель A гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциирован с относительным риском развития АГ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, дислипидемия, артериальная гипертензия, коренное население.

Для цитирования: Мулерова Т. А., Груздева О. В., Максимов В. Н., Воевода М. И., Огарков М. Ю. Генетические маркеры артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.

Genetic markers of cardiovascular risk factors and arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria

T. A. Mulerova^{1,2}, O. V. Gruzdeva², V. N. Maksimov³,
M. I. Voevoda³, M. Yu. Ogarkov^{1,2}

¹ Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Physicians Advanced
Training, Novokuznetsk, Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine,
Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch,
Novosibirsk, Russia

Corresponding authors:

Tatyana A. Mulerova,
Research Institute of Complex Problems
of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnoviy
Boulevard, Kemerovo, 650002 Russia.
Phone: +7(960)906–36–56.
E-mail: mulerova-77@mail.ru

Received 2 February 2015;
accepted 10 April 2015.

Abstract

Objective. To study the prevalence of the genetic risk factors and their role in the formation of hypertension and its risk factors among indigenous population of Mountain Shoria (Shors). **Design and methods.** A clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. We examined 395 people by continuous method, the sample included adult population (aged 18 years and older). We studied anthropometric data, blood lipids, and polymorphisms of the genes ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) and MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133). **Results.** Mean levels of triglycerides, total cholesterol, very low density lipoproteins and atherogenic index were higher among people with homozygous DD genotype ADRA2B gene. D allele of the ADRA2B gene was found 2,8-times more frequently among Shors with obesity in comparison to the population with normal weight. There is a 7,9-time higher relative risk to detect D allele of the ACE gene among people with hypercholesterolemia than among people with normal levels of total cholesterol, and it is 11,2 times higher in group with hyperbetacholesterolemia than in group with normal levels of low density lipoprotein cholesterol. A allele homozygotes of the ADRB1 gene have 1,6 times higher risk of hypertension development in comparison with G allele homozygotes and heterozygotes. **Conclusions.** There is a relation between Ser49Gly polymorphism of ADRB1 gene with atherogenicity index, I/D polymorphism ADRA2B gene with triglyceride level, low density lipoprotein cholesterol, atherogenic index, I/D polymorphism of ACE gene and the levels of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. D allele of ADRA2B gene is associated with obesity, and abnormal fat distribution. An allele of ADRB1 gene is associated with the higher relative risk of hypertension progression in Shor population.

Key words: gene polymorphism, renin-angiotensin system, dyslipidemia, hypertension, indigenous population.

For citation: Mulerova TA, Gruzdeva OV, Maksimov VN, Voevoda MI, Ogarkov MYu. Genetic markers of arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и основной причиной высокой смертности среди лиц среднего и пожилого возраста во всем мире [1, 2]. Повышение артериального давления принято считать мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических и негенетических факторов риска и воздействия окружающей среды [3, 4]. На сегодняшний день доказано, что генетический вклад можно считать основным в развитии АГ [5]. Поэтому в последние годы многочисленные исследования посвящены анализу полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие данного патологического процесса [6–8].

Сложность генетического анализа такого гетерогенного патологического процесса, каким является АГ, заключается в большом количестве потенциальных генов-кандидатов, способных участвовать в формировании «генной сети» наследственной предрасположенности [9]. Важная роль в этом процессе принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ACE) [10], ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), метаболизма гомоцистеина (MTHFR) [9]. Кроме этого, одним из пусковых механизмов развития АГ является нарушение функциональных свойств эндотелия. Среди генов, ответственных за изменение тонуса сосудистой стенки, наибольшего внимания заслуживает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [11].

Результаты исследований в различных популяциях мира оказались крайне противоречивыми, что может быть связано как с их генетической гетерогенностью, так и с особенностями молекулярно-генетических механизмов развития заболевания у представителей разных этнических групп [12, 13]. Ввиду этого исследование полиморфизмов генов-кандидатов в популяции малочисленных народов Горной Шории может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе АГ.

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфизмов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с АГ и ее факторами риска в коренной популяции Горной Шории.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Данный регион находится

на юге Кемеровской области, в северных предгорьях Алтайской горной системы. В районе расположения Горной Шории сходятся хребты Северо-Восточного Алтая, Кузнецкого Алатау и Салаирского кряжа. Шорцы являются представителями центрально-азиатского и переходного южно-сибирского типа монголоидной расы. По данным этнографической литературы современные шорцы — тюркизированные потомки древних угров, самодийцев и кетов. Предки шорцев занимались металлургией, кузнечеством, охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В советский период в культуре шорцев почти исчезли традиционные формы хозяйствования, подверглись изменениям традиционные орудия труда и одежда. Тем не менее некоторые элементы традиционной культуры сохраняются: продолжают существовать шорские срубные юрты, которые используются в качестве летних кухонь, охотничьи лабазы, амбары. Сейчас в промысловом хозяйстве характерна комбинация огородничества, придомного животноводства, охоты, сбора кедрового ореха, рыболовства и пчеловодства.

Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 395 жителей указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения, включающих лиц 18 лет и старше; из них 33,2% — мужчины, 66,8% — женщины. Средний возраст составил $46,1 \pm 1,4$ и $47,7 \pm 0,9$ года соответственно ($p = 0,301$). Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/МОАГ (1999). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК), индекс «ОТ/ОБ» (ИТБ). Критерием абдоминального ожирения считалась ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, ИТБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин. Вся обследованная популяция была разделена на две группы: первая — лица с АГ (в количестве 149 человек, 37,7%), вторая — лица без АГ (246 человек, 62,3%).

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Изучены показатели липидного спектра крови: общего холестерина

(ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 года.

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 2–3 объема буфера А (10 мМ трис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и перемешивали на вортексе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспензировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 градусах. Депротеинацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (–20 °С) в течение 1 часа. Осадок, полученный центрифугированием, промывали 70-процентным этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677 T, Ala222Val, rs1801133) тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) по следующим методикам: Snair A. (2003), Lima J. J. (2007), Salimi S. (2006) [14–16].

Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой — 5'-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3', обратный — 5'-atcac-cagca-cattg-ccgcg-ca-3'. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный — 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК

гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный — 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Для детекции полиморфизма (4a/4b) гена NOS3 использовали фланкирующие праймеры: прямой — 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3', обратный — 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР продукта рестриктазой HinfI. Структура праймеров: прямой — 5-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3, обратный — 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3.

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли относительный риск (RR) и 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6.1».

Результаты

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. Встречаемость данного заболевания в когорте шорцев ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена ADRA2B в популяции шорцев находились в равновесии Харди-Вайнберга (II — 27,0%, ID — 51,5%, DD — 21,5%), гена ADRB1: AA — 47,0%, AG — 41,4%, GG — 11,6%. Генотипы гена eNOS распределились следующим образом: 4b/4b — 80,8%, 4a/4b — 18,7%, 4a/4a — 0,5%; гена MTHFR: CC — 79,2%, CT — 19,8%, TT — 1,0%; гена ACE II — 46,3%, ID — 46,8%, DD — 6,9%. Изучены ассоциации генотипов генов ADRA2B, ACE, ADRB1, eNOS и MTHFR с АГ и ее факторами риска.

У носителей генотипа DD гена ADRA2B выявлены более высокие средние значения ИК ($25,4 \pm 0,7$ кг/м²) по сравнению с носителями генотипа ID ($23,3 \pm 0,4$ кг/м², $p = 0,009$). Носители генотипа II по уровню ИК ($24,0 \pm 0,5$ кг/м²) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов ($p = 0,112$ и $p = 0,352$ соответственно). У гомозигот DD средние значения ОТ оказались больше ($86,9 \pm 1,7$ см), чем у гомозигот II ($81,8 \pm 1,5$ см, $p = 0,025$) и у гетерозигот ($80,9 \pm 1,1$ см, $p = 0,003$).

Шорцы с ожирением в 2,8 раза чаще оказывались носителями гомозиготного по делеции генотипа по сравнению с населением с нормальной массой тела (95 % ДИ 1,60–4,71, $p = 0,001$). Относительный риск гомозиготного носительства аллеля D гена ADRA2B в когорте обследованных с повышенным ИТБ — в 1,9 раза выше, чем в группе с нормальным ИТБ (95 % ДИ 1,08–3,55, $p = 0,048$).

Выявлена связь I/D полиморфизма гена ADRA2B со следующими показателями липидного обмена. Средний уровень ТГ выше у коренных представителей, носителей гомозиготного по делеции генотипа, чем у обследованных лиц с гетерозиготным генотипом — $1,7 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($p = 0,043$). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ИА: $3,7 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,2$ соответственно ($p = 0,026$). Средний уровень ХС ЛПОНП был выше у гомозигот по аллелю D ($0,83 \pm 0,03$) по сравнению с гетерозиготами ($0,62 \pm 0,03$, $p = 0,016$). При анализе ассоциаций I/D полиморфизма данного гена с гипертриглицеридемией получено статистически значимое повышение доли гомозигот DD в 1,8 раза среди обследованных с повышенным уровнем ТГ по сравнению с группой лиц с нормальным уровнем ТГ (95 % ДИ 1,07–3,12, $p = 0,029$).

Статистически значимых различий между здоровыми шорцами и больными АГ по частотам генотипов I/D полиморфизма в гене ADRA2B выявлено не было: генотип II — RR 95 % ДИ 0,80 (0,48–1,31); генотип ID — RR 95 % ДИ 1,15 (0,88–1,51); генотип DD — RR 95 % ДИ 0,94 (0,53–1,64). Среди носителей генотипа II лица без АГ составили 29,3 %, больные АГ — 23,3 % ($p = 0,362$), среди носителей генотипа ID — 48,8 и 56,2 % ($p = 0,317$), среди носителей генотипа DD — 21,9 и 20,5 % ($p = 0,817$) соответственно. Анализ ассоциаций I/D полиморфизма гена ADRA2B с АГ и ее факторами риска представлен в таблице 1.

У носителей генотипа DD гена ACE средние значения ОХС оказались больше ($6,5 \pm 0,3$ ммоль/л), чем у обладателей гомозиготного генотипа II ($5,6 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,015$) и у гетерозигот ($5,5 \pm 0,1$ ммоль/л, $p = 0,007$). Относительный риск гомозиготного носительства аллеля D в когорте обследованных с гиперхолестеринемией в 7,9 раза выше, чем в группе лиц с нормальным уровнем ОХС (95 % ДИ 1,0–59,4, $p = 0,014$) и в 11,2 раза выше в группе респондентов с гипербетахолестеринемией, чем в группе обследованных с нормальным уровнем ХС-ЛПНП (95 % ДИ 1,50–84,0, $p = 0,002$). Аллели I и D гена ACE не ассоциированы с относи-

Таблица 1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADRA2B
С ФАКТОРАМИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Признаки	II			ID			DD		
	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ
АГ	0,362	0,80	0,48–1,31	0,317	1,15	0,88–1,51	0,817	0,94	0,53–1,64
ИМТ	0,860	1,05	0,62–1,76	0,563	0,91	0,66–1,26	0,608	1,17	0,65–2,10
Ожирение	0,454	0,72	0,29–1,78	0,042	0,56	0,28–1,10	0,001	2,75	1,60–4,71
ОТ	0,312	1,27	0,80–2,00	0,049	0,75	0,56–0,99	0,198	1,42	0,83–2,42
ИТБ	0,610	0,88	0,55–1,41	0,248	0,85	0,65–1,11	0,048	1,86	1,08–3,55
ГХС	0,523	0,86	0,54–1,36	0,910	1,02	0,76–1,36	0,576	1,18	0,66–2,09
ГТГ	0,520	0,84	0,49–1,44	0,221	0,81	0,58–1,15	0,029	1,83	1,07–3,12
ХС ЛПНП	0,637	1,08	0,65–1,78	0,876	0,86	0,61–1,21	0,482	1,27	0,71–2,25
ХС ЛПВП	0,778	0,90	0,57–1,41	0,365	0,98	0,74–1,30	0,427	1,22	0,70–2,12
ИА	0,737	1,09	0,66–1,79	0,291	0,84	0,60–1,18	0,359	1,31	0,74–2,29
СРБ	0,812	0,95	0,60–1,49	0,389	1,13	0,85–1,51	0,431	0,80	0,47–1,38
АпоВ/А	0,697	0,79	0,22–2,74	0,705	0,87	0,42–1,84	0,380	1,59	0,60–4,17

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ИТБ — индекс «талия/бедро»; ГХС — гиперхолестеринемия; ГТГ — гипертриглицеридемия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; СРБ — С-реактивный белок; АпоВ/А — отношение апоБелка В к апоБелку А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ А/Г ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADRB1
С ФАКТОРАМИ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Признаки	AA			AG			GG		
	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ
АГ	0,003	1,57	1,18–2,09	0,092	0,73	0,51–1,07	0,035	0,35	0,12–0,99
ИМТ	0,610	1,09	0,79–1,51	0,861	0,97	0,66–1,42	0,600	0,78	0,30–1,99
Ожирение	0,775	1,07	0,67–1,71	0,539	0,83	0,45–1,55	0,618	1,34	0,43–4,10
ОТ	0,770	1,05	0,78–1,41	0,913	0,98	0,70–1,37	0,773	0,89	0,40–1,96
ИТБ	0,404	1,14	0,83–1,57	0,513	0,89	0,64–1,25	0,769	0,89	0,41–1,95
ГХС	0,596	1,09	0,80–1,49	0,806	1,05	0,73–1,49	0,227	0,62	0,28–1,35
ГТГ	0,682	1,07	0,78–1,48	0,502	0,87	0,59–1,30	0,695	1,18	0,51–2,74
ХС ЛПНП	0,684	1,06	0,79–1,44	0,919	1,02	0,72–1,43	0,427	0,73	0,33–1,60
ХС ЛПВП	0,124	1,28	0,95–1,74	0,053	0,65	0,41–1,04	0,564	1,28	0,55–2,96
ИА	0,044	1,38	1,03–1,84	0,049	0,65	0,42–1,03	0,912	0,95	0,39–2,30
СРБ	0,014	1,47	1,07–2,02	0,027	0,68	0,48–0,96	0,656	0,84	0,38–1,84
АпоВ/А	0,844	0,93	0,44–1,96	0,639	0,81	0,32–2,07	0,303	2,02	0,56–7,35

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ИТБ — индекс «талия/бедро»; ГХС — гиперхолестеринемия; ГТГ — гипертриглицеридемия; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИА — индекс атерогенности; СРБ — С-реактивный белок; АпоВ/А — отношение апобелка В к апобелку А.

тельным риском развития АГ в коренной популяции шорцев: генотип II — RR 95 % ДИ 0,89 (0,64–1,21); генотип ID — RR 95 % ДИ 1,05 (0,77–1,41); генотип DD — RR 1,6095 % ДИ (0,59–4,41). Среди носителей генотипа II больные АГ составили 42,9 %, лица без АГ — 48,4 % ($p = 0,445$), среди носителей генотипа ID — 48,0 и 46,0 % ($p = 0,773$) соответственно, среди носителей генотипа DD — 9,1 и 5,6 % ($p = 0,351$) соответственно.

При анализе ассоциаций генотипов А/Г полиморфизма гена ADRB1 с показателями липидного обмена выявлены следующие тенденции (табл. 2). Относительный риск выявить среди лиц с гетерозиготным генотипом гипоальфахолестеринемия ниже, чем у носителей генотипов AA и GG: 95 % ДИ 0,65 (0,41–1,04), $p = 0,053$. Оказалось, что у гетерозиготных обследованных вероятность выявить повышенный уровень ИА также ниже по сравнению с носителями двух других генотипов: 95 % ДИ 0,65 (0,42–1,03), $p = 0,049$. Получено статистически значимое увеличение обследованных гомозигот по аллелю А в 1,4 раза в группе лиц с повышенным уровнем ИА по сравнению с когортой с нормальными значениями ИА: 95 % ДИ (1,07–2,02), $p = 0,014$.

В популяции шорцев аллель А гена ADRB1 ассоциирован с относительным риском развития

АГ. Среди носителей генотипа AA выявлено больше больных АГ, чем лиц с нормальным уровнем артериального давления (60,8 % против 38,7 %, $p = 0,003$). Среди носителей аллеля G лиц с АГ встречалось меньше, чем здоровых (5,4 % против 15,3 %, $p = 0,035$). Относительный риск развития АГ у респондентов с гомозиготным генотипом AA выше в 1,6 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготным генотипом GG и гетерозиготным генотипом AG (95 % ДИ 1,18–2,09, $p = 0,003$). Соответственно, у гомозиготных носителей аллеля G относительный риск развития повышенного артериального давления ниже, чем у гомозиготных носителей аллеля А и гетерозиготных лиц: RR 95 % ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p = 0,035$. Средний уровень систолического артериального давления выше у носителей гомозиготного генотипа AA ($137,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.) по сравнению с носителями гомозиготами генотипа GG ($127,4 \pm 4,0$ мм рт. ст., $p = 0,050$).

При анализе ассоциаций 4 a/4b полиморфизма гена eNOS и полиморфизма C677 T гена MTHFR с АГ и ее факторами риска среди представителей коренной этнической группы Горной Шории статистически значимых закономерностей выявлено не было.

Обсуждение

Частоты генотипов и аллелей гена ADRA2B в коренной этнической группе Горной Шории практически совпадали с данными, полученными на финской популяции — 28, 51 и 21 % [17], но отличались от частот в японской популяции [15]. Heinonen R. с соавторами (2001) и Vasudevan R. с соавторами (2008) определили, что наличие DD генотипа и носительство D-аллеля гена ADRA2B может быть важным генетическим маркером развития эссенциальной АГ [18, 19]. В нашем исследовании взаимосвязи аллелей I/D полиморфизма с АГ выявлено не было. Отрицательная связь между данным полиморфизмом и АГ получена и в других работах [20, 21]. Однако в китайской популяции получены другие результаты: повышение артериального давления связано с аллелем I [22]. При обследовании шорцев аллель D гена ADRA2B являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению и нарушению распределения жировой ткани. Аналогичные данные получены в работе Koulu M. (1999): у гомозигот DD выявлена ассоциация с ожирением, в то время как у гомозигот II были ниже масса тела, ИК, ИТБ [22].

Накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ [23, 24]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фрамингемского исследования выявлено, что наличие аллеля D ассоциировано с АГ у мужчин, особенно с уровнем диастолического артериального давления. Высокие уровни артериального давления у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей данного генотипа заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия, а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип II гена ACE является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с АГ [25, 26]. Так, при обследовании популяции шорцев Кемеровской области не выявлены ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ.

Эпидемиологическое исследование среди коренного населения Горной Шории выявило взаимосвязь аллеля A гена ADRB1 с АГ. Сходные результаты были продемонстрированы в работе T. Nieminen и соавторов (2006) при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с уровнем артериального давления [27].

Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля 4a гена eNOS (генотип 4 a/4 a) ассоциировано с почти двукратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сравнении с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b [28]. Китайские ученые при анализе американских пациентов установили связь генотипа 4 a/4 a с повышенным риском развития ишемического инсульта [29]. Однако не во всех работах была найдена связь между 4a/4b полиморфизмом гена eNOS и риском развития АГ [30, 31]. В кемеровском исследовании также не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом данного гена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в обследованной популяции преобладал генотип 4b/4b (80,8%).

Выводы

Распространенность АГ среди коренного населения Кемеровской области составила 37,7%, что ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

Установлены особенности частот генотипов полиморфизмов генов eNOS, MTHFR и ACE: значительно реже встречаются прогностически неблагоприятные генотипы в популяции шорцев, ассоциированные у европеоидов с АГ и ее факторами риска.

Выявлена связь Ser49Gly полиморфизма гена ADRB1 с ИА, I/D полиморфизма гена ADRA2B с уровнем ТГ, ХС ЛПОНП, ИА, I/D полиморфизма гена ACE с уровнем ОХС и ХС ЛПНП.

Аллель D гена ADRA2B ассоциирован с ожирением и нарушением распределения жировой ткани.

Аллель A гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциирован с относительным риском развития АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;1:9–13. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003–2010. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2011;1:9–13. In Russian].
2. Appel LJ. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J Clin Hypert. 2009;11(7):358–368.
3. Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. Minerva Med. 2004;5(5):347–356.

4. Qi Y, Niu W, Zhou W, Hou S, Qiu C. Correlation between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in Chinese population. *J Hum Hypertens*. 2008;22(2):147–150.
5. Бойцов С. А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артериальная гипертензия. 2004;8(3):157–160. [Boytsov SA. Ten years of searching for the genetic basis of hypertension: challenges and prospects. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;8(3):157–160. In Russian].
6. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders hypertension. *Hypertension*. 2005;45(3):331–340.
7. Wolff B, Grabe HJ, Schluter C, Popowski K, Völzke H, Lüdemann J et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens*. 2005;23(7):1361–1366.
8. Wöwern F, Bengtsson K, Lindblad U. Functional variant in the alpha.2B adrenoceptor gene, a positional candidate on chromosome 2, associates with hypertension. *Hypertension*. 2004;43(3):592–597.
9. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007;16(2):195–202.
10. Зивко М, Кусек Р, Галесич К. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension. *Anthropology*. 2013;37(3):765–770.
11. Kishimoto T. eNOS Glu298 Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese. *Preventive Med*. 2004;39(5):927–931.
12. Cowley AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Rev Genetics*. 2006;7(11):829–840.
13. Eichler EE. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet*. 2010;11(6):446–450.
14. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;24(2):15.
15. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56(6):757–765.
16. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683–688.
17. Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, Alhopuro P, Karvonen MK, Lakka TA et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1516–1522.
18. Wolff B, Grabe HJ, Schluter C, Popowski K, Völzke H, Lüdemann J et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens*. 2005;23(7):1361–1366.
19. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J, Shamsudin N, Ali AB. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Int. J Biol Sci*. 2008;4(6):362–367.
20. Baldwin CT, Schwartz F, Baima J, Burzstyn M, DeStefano AL, Gavras I et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12(9):853–857.
21. Etzel JP, Rana BK, Wen G, Parmer RJ, Schork NJ, O'Connor DT et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*. 2005;45(6):1207–1213.
22. Heinemann P, Koulu M, Pesonen U. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2429–2433.
23. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB, Atwood LD. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3197–3201.
24. Penesova A, Cizmarova E, Kvetnansky R, Koska J, Sedlakova B, Krizanova O. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Horm Metab Res*. 2006;38(9):592–597.
25. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(2):69–70.
26. Fatini C, Guazelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(11):1868–1872.
27. Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J, Rontu R, Niemelä K, Kööbi T et al. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol*. 2006;100(2):507–511.
28. Карпов Р. С., Пузырев К. В., Павлюкова Е. Н. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. *Кардиология*. 2001;6:25–30. [Karpov RS, Puzyrev KV, Pavlyukova EN. Molecular genetic analysis of left ventricular hypertrophy. *Kardiologiya = Cardiology*. 2001;6:25–30. In Russian].
29. Tong Y, Yin X, Wang Z, Zhan F, Zhang Y, Ye J et al. A tailored primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis. *Gene*. 2013;517(2):218–223.
30. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(4):235–241.
31. Nakagami H, Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Hojo Y, Kario K et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*. 1999;8(3):191–195.

Информация об авторах

Мулерова Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ассистент кафедры кардиологии Новокузнецкого ГИУВ Минздрава России;

Груздева Ольга Викторовна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины;

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины;

Огарков Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии Новокузнецкого государ-

ственного института усовершенствования врачей Минздрава России, заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Author information

Tatiana A. Mulerova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Disease, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Assistant, Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians;

Olga V. Gruzdeva, MD, PhD, Head, Laboratory of the Homeostasis Studies, Department of Cardiovascular Diseases Diagnostics, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, MDSc, Head, Laboratory of the Molecular and Genetic Studies of Internal Diseases, Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine, Russian Academy of Sciences;

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, MDSc, Professor, Corresponding Member of Medical Sciences Academy, Director, Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine Russian Academy of Sciences;

Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, MDSc, Professor, Head, Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical, Head, Laboratory of the Epidemiology of Cardiovascular Disease, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.

Гендерные различия в риске развития артериальной гипертензии у населения с высоким уровнем личностной тревожности в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»)

В. В. Гафаров^{1,2}, Е. А. Громова^{1,2}, И. В. Гагулин^{1,2},
А. В. Гафарова^{1,2}, Д. О. Панов^{1,2}, О. В. Есипенко¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия;

² Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Гафаров Валерий Васильевич,
НИИ терапии и профилактической
медицины, ул. Б. Богаткова, д. 175/1,
Новосибирск, Россия, 630089.
Тел./факс: +7 (383)373-10-81.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Статья поступила в редакцию
06.08.15 и принята к печати 26.08.15.

Резюме

Цель исследования — определить гендерные различия влияния личностной тревожности (ЛТ) на риск развития (РР) артериальной гипертензии (АГ) в открытой популяции 25–64 лет в России/Сибири. **Материалы и методы.** В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» обследована случайная репрезентативная выборка населения обоего пола 25–64 лет Новосибирска в 1994 году (мужчины: $n = 657$, $44,3 \pm 0,4$ года, отклик — 82,1%; женщины: $n = 689$, $45,4 \pm 0,4$ года, отклик — 72,5%). Программа скринирующего обследования включала регистрацию социально-демографических данных, определение ЛТ (тест Spielberger C. D., 1972). За 16-летний период было выявлено 229 впервые возникших случаев АГ у женщин и 46 случаев — у мужчин. **Результаты.** В открытой популяции 25–64 лет высокий уровень тревожности (ВУТ) определялся у 59,9% женщин и 50,9% мужчин. Через 5 лет РР АГ в возрастной группе 25–64 лет был выше у мужчин (РР = 5), чем у женщин (РР = 2,3) при наличии ВУТ. Такая же динамика наблюдалась через 10 лет. Но при рассмотрении по возрастным группам в течение 10-летнего периода у женщин 55–64 лет с ВУТ отмечен более высокий РР АГ (в 10 раз), чем у мужчин (7,9 раз). Многофакторный регрессионный анализ Кокса выявил у женщин наибольшее влияние ВУТ на риск АГ в возрасте 55–64 лет (РР = 7,9); среди мужчин влияние ВУТ на риск АГ было выше у разведенных (РР = 4,3) и овдовевших (РР = 4,8) и в возрасте 55–64 лет (РР = 5,5). **Заключение.** Установлена большая распространенность высоких уровней ЛТ среди женщин. В то же время РР АГ выше у мужчин с ВУТ, чем у сопоставимых женщин в возрасте 25–64 лет, за исключением старших возрастных групп.

Ключевые слова: гендерные особенности, личностная тревожность, популяция, артериальная гипертензия, риск развития.

Для цитирования: Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В., Панов Д. О., Есипенко О. В. Гендерные различия в риске развития артериальной гипертензии у населения с высоким уровнем личностной тревожности в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Артериальная гипертензия. 2015;21(3):276–285. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-276-285.

Gender differences of hypertension risk in population with the high level of personal anxiety in Russia/Siberia (WHO program «MONICA-psychosocial»)

V. V. Gafarov^{1,2}, E. A. Gromova^{1,2}, I. V. Gagulin^{1,2},
A. V. Gafarova^{1,2}, D. O. Panov^{1,2}, O. V. Esipenko¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine,
Novosibirsk, Russia

² Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases
Epidemiology, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Valeriy V. Gafarov,
Research Institute of Internal and Preventive
Medicine, 175/1 B. Bogatkova street,
Novosibirsk, 630089 Russia.
Tel./Fax: +7(383)373-10-81.
E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Received 6 August 2015;
accepted 26 August 2015

Abstract

Objective. To determine the gender differences influence of personal anxiety (PA) in the risk of hypertension development in the open population aged 25–64 years old in Russia/Siberia. **Design and methods.** As part of the G program III WHO “MONICA-psychosocial” a random representative sample including both sexes aged 25–64 years old was surveyed in Novosibirsk in 1994 (males: $n = 65744,3 \pm 0,4$ years, response — 82,1 %; women: $n = 689,45,4 \pm 0,4$ years, response — 72,5 %). The survey included registration of socio-demographic data, and assessment of PA (test Spielberger CD, 1972). During 16-year follow-up 229 cases of new-onset hypertension (HTN) among women and 46 cases among men were identified. **Results.** In an open population of 25–64 high level of anxiety (HLA) was detected in 59,9% of women and 50,9% men. After 5 years, in population aged 25–64 years old the hazard risk (HR) of HTN development was higher in men ($HR = 5$) than in women ($HR = 2,3$) in the presence of HLA; the same results were found in 10 years. However, when considering subgroups, women aged 55–64 years old with HLA had higher HTN risk (10-fold) than men (7,9-fold) in 10 years. Multivariate Cox regression analysis showed that HLA had the greatest impact on the risk of HTN in female population aged 55–64 years old ($HR = 7,9$); among men, HLA is associated with the higher HTN risk in divorced ($HR = 4,3$) and widowed ($HR = 4,8$) subjects, and in males aged 55–64 years old ($HR = 5,5$). **Conclusion.** We found greater prevalence of HLA traits in women compared to men. At the same time the risk of HTN is higher in men with HLA than in women aged 25–64 years, except for the older age groups.

Key words: gender differences, personal anxiety, population, arterial hypertension, hazard ratio.

For citation: Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO, Esipenko OV. Gender differences of hypertension risk in population with the high level of personal anxiety in Russia/Siberia (WHO program «MONICA-psychosocial»). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(3):276–285. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-276-285.

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России достигает 37,2% среди мужчин и 40,4% среди женщин. Общеизвестны гендерные особенности распространенности АГ, проявляющиеся значительным увеличением заболеваемости у женщин после 50 лет [1–3]. Можно предположить, что гендерные различия в заболеваемости

АГ обуславливаются не только определенными изменениями у женщин, связанными с гормональной перестройкой в период менопаузы [4–7], но и когнитивными и поведенческими особенностями мужчин и женщин. Существует предположение о том, что степень влияния стрессового воздействия зависит в том числе от индивидуальной реактивности организма, то есть от его личностных особенностей [8].

Повышенный уровень тревожности и эмоциональная лабильность, как и повышенная реактивность сердечно-сосудистой системы в ответ на умственное напряжение, могут играть значительную роль в развитии АГ [9–11]. В российской популяции распространенность тревожных расстройств, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 30% [12, 13]. Соотношение мужчин и женщин, страдающих тревожными расстройствами, составляет примерно 1:4. Ряд авторов считают эту цифру неточной из-за низкой частоты обращений мужчин за соответствующей медицинской помощью, в отличие от женщин [14].

В связи с этим целью нашего исследования было определение гендерных различий влияния личностной тревожности (ЛТ) на риск развития АГ в открытой популяции в возрасте 25–64 лет в России/Сибири.

Материалы и методы

В рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA-psychosocial» (Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов) [15–18] была обследована случайная репрезентативная выборка населения 25–64 лет в Октябрьском районе города Новосибирска в 1994 году (мужчины: $n = 657$, средний возраст $44,3 \pm 0,4$ года, отклик — 82,1%; женщины: $n = 689$, средний возраст — $45,4 \pm 0,4$ года, отклик — 72,5%) (табл. 1).

Выборка была сформирована согласно требованиям протокола ВОЗ «MONICA-psychosocial» [15–18].

Программа скринирующего обследования включала следующие разделы:

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994 г.)**

пол	Возрастные группы (годы)								Всего
	25–34		35–44		45–54		55–64		
	н	%	н	%	н	%	н	%	
Мужчины	169	50,8	136	45,9	177	47,7	175	50,6	657
Женщины	164	49,2	160	54,1	194	52,3	171	49,4	689
Всего	333	100	296	100	371	100	346	100	1346

$$\chi^2 = 2,08; df = 3; p = 0,55$$

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПО СЕМЕЙНОМУ ПОЛОЖЕНИЮ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994 г.)**

	Семейное положение								Всего
	Никогда не был/а женат/замужем		Женат/ замужем		Разведен/а		Вдовец/ вдова		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	45	51,1	559	51,7	40	35,7	13	20	657
Женщины	43	48,9	522	48,3	72	64,3	52	80	689
Всего	88	100	1081	100	112	100	65	100	1346

$$\chi^2 = 33,11; df = 3; p = 0,0001$$

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПО ОБРАЗОВАНИЮ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994 г.)**

Уровень образования									
пол	высшее		неоконченное высшее/ среднее специальное		среднее		незаконченное среднее/начальное		всего
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Мужчины	186	49,2	178	44,3	150	49,2	143	55,6	657
Женщины	192	50,8	224	55,7	155	50,8	114	44,4	685
Всего	378	100	402	100	305	100	257	100	1342

$$\chi^2 = 8,13; df = 3; p = 0,043$$

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПО ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ УРОВНЮ В ВОЗРАСТЕ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ, 1994 г.)**

пол	РВЗ		РСЗ		Рук.		ИТР		РТФТ		РСФТ		РЛФТ		учащиеся		пенсионеры		всего
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
муж.	28	84,8	55	55,6	65	50,8	84	42	144	88,9	167	63,3	21	17,1	9	81,8	84	34,7	657
жен.	5	15,2	44	44,4	63	49,2	116	58	18	11,1	97	36,7	102	82,9	2	18,2	158	65,3	605
всего	33	100	99	100	128	100	200	100	162	100	264	100	123	100	11	100	242	100	1262

$\chi^2 = 238,16$; $df = 8$; $p = 0,001$

Примечание: РВЗ — руководители высшего звена; РСЗ — руководители среднего звена; Рук. — руководители; ИТР — инженерно-технические работники; РТФТ — рабочие тяжелого физического труда; РСФТ — рабочие среднего физического труда; РЛФТ — рабочие легкого физического труда.

Таблица 5

ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ У НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ (III СКРИНИНГ)

Уровень ЛТ / возрастная группа (годы)	25-34						35-44						45-54						55-64						25-64					
	Ж			М			Ж			М			Ж			М			Ж			М			Ж			М		
	N	%		N	%		N	%		N	%		N	%		N	%		N	%		N	%		N	%				
НУТ	0	0	12	6,8	1	0,6	4	2,2	1	0,5	0	0	2	1,2	0	0	4	0,6	16	2,5										
СУТ	56	35,4	96	54,9	48	30,2	86	48,6	85	46,2	57	42	76	45	67	39,6	265	39,6	306	46,6										
ВУТ	102	64,6	67	38,3	110	69,2	87	49,2	98	53,3	79	58	91	53,8	102	60,4	401	59,9	335	50,9										
всего	158	100	175	100	159	100	177	100	184	100	136	100	169	100	169	100	670	100	657	100										
	$\chi^2 = 28,90$; v = 2; p = 0,001						$\chi^2 = 14,30$; v = 2; p = 0,001						$\chi^2 = 1,30$; v = 2; p = 0,499						$\chi^2 = 3,10$; v = 2; p = 0,203						$\chi^2 = 15,90$; v = 2; p = 0,0001					

Примечание: ЛТ — личностная тревожность; НУТ — низкий уровень личностной тревожности; СУТ — средний уровень личностной тревожности; ВУТ — высокий уровень личностной тревожности.

1) регистрацию социально-демографических данных согласно стандартному эпидемиологическому протоколу программы ВОЗ «MONICA-psycho-social» [15, 18] (табл. 2–4);

2) тестирование по психосоциальным методикам: личностная тревожность (ЛТ) (шкала самооценки Спилбергера (Spielberger C. D.); при интерпретации показателей использовались следующие ориентировочные оценки ЛТ: низкий уровень тревожности (НУТ), средний уровень тревожности (СУТ), высокий уровень тревожности (ВУТ) [19]. Испытуемым было предложено самостоятельно ответить на вопросы шкалы согласно инструкциям, помещенным в опроснике. За анализируемый уровень фактора риска принимали значение его в исходном исследовании и не учитывали вклад временной динамики. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола программы ВОЗ «МОНИКА-psycho-social» [15–18]. Обработка материала по программе ВОЗ «МОНИКА-psycho-social» выполнена в Центре сбора информации «MONICA» Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества «MONICA»: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [15–18].

Из исследования были исключены все женщины и мужчины с выявленной сердечно-сосудистой патологией (ишемическая болезнь сердца, сосудистые заболевания головного мозга, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда) и сахарным диабетом, зарегистрированные до или в период проведения

скрининга. В анализ были включены 384 женщины и 190 мужчин в возрасте 25–64 лет на момент начала исследования. Срок проспективного наблюдения за участниками составил 16 лет (1994–2010 гг.). «Конечной точкой» считали впервые возникшие случаи АГ, которые регистрировались за период наблюдения. Источники, используемые для идентификации случаев АГ — ежегодное обследование лиц популяционной когорты, истории болезни, стационарные отчеты о выписке, районные поликлиники, свидетельства о смерти, собеседования с родственниками, патологоанатомические и судебно-медицинские отчеты. За период наблюдения выявлено 229 случаев впервые возникшей АГ у женщин, 46 — у мужчин. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 11,5 [20]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [21]. Для оценки риска развития (РР) и его 95 % доверительного интервала — ДИ (min-max) — с учетом различного времени контроля использовалась однофакторная и многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (Cox-regression) [22]. Во всех видах анализа статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

В открытой популяции 25–64 лет у 59,9 % женщин и 50,9 % мужчин был определен высокий уровень ВУТ ($\chi^2 = 15,93$, $v = 2$, $p = 0,0001$) (табл. 5).

Структура семейного положения у населения с ВУТ была следующая: среди женщин и мужчин

Таблица 6

ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ И СЕМЕЙНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ У НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ (III СКРИНИНГ)

Пол		Тревожность							
		ВУТ		СУТ		НУТ		всего	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Мужчины	никогда не был женат	13	5,1	31	8	1	7,1	45	6,8
	женат	214	83,3	332	86	13	92,9	559	85,1
	разведен	20	7,8	20	5,2	0	0	40	6,1
	вдовец	10	3,9*	3	0,8	0	0	13	2
	всего	257	100	386	100	14	100	657	100
$\chi^2 = 12,658$; $df = 6$; $p = 0,049$									
Женщины	никогда не была замужем	27	6,7	14	5,3	1	25	42	6,3
	замужем	309	77,1	194	73,2	3	75	506	75,5
	разведена	43	10,7	28	10,6	0	0	71	10,6
	вдова	22	5,5	29	10,9	0	0	51	7,6
	всего	401	100	265	100	4	100	670	100
$\chi^2 = 10,08$; $df = 6$; $p = 0,121$									

Примечание: НУТ — низкий уровень личностной тревожности; СУТ — средний уровень личностной тревожности; ВУТ — высокий уровень личностной тревожности.

в категории «никогда не был/а замужем/женат» — 6,7 и 5,1 % соответственно, «замужем/женат» — 77,1 и 83,3 %, «разведена/разведен» — 10,7 и 7,8 %, «вдова/вдовец» — 5,5 и 3,9 % ($\chi^2 = 10,08$, $\nu = 6$, $p = 0,12$; $\chi^2 = 12,65$, $\nu = 6$, $p = 0,04$) (табл. 6).

Структура уровня образования среди населения с ВУТ женщин и мужчин была следующей: высшее образование — 30 % женщин и 24,9 % мужчин, незаконченное высшее / среднее специальное — 32,2 и 26,8 %, среднее — 22,2 и 24,5 %, незаконченное среднее / начальное — 15,5 и 23,7 % соответственно (табл. 7).

Профессиональные уровни среди населения с ВУТ были следующими: руководители высшего звена — 1 % женщин и 3,9 % мужчин; руководители среднего звена — 7,3 и 8,9 %; руководители — 9,8 и 9,3 %, ИТР — 17,4 и 11,7 %, рабочие тяжелого физического труда — 2,3 и 21,4 %, рабочие среднего физического труда — 15 и 24,9 %, рабочие легкого физического труда — 15,3 и 4,3 %, учащиеся — 0,5 и 1,2 %, пенсионеры — 21,5 и 14,4 %, другие категории — 9,8 и 0 % соответственно (табл. 8).

В возрасте 25–64 лет через 5 лет от начала исследования РР АГ у женщин был в 2,3 (95 % ДИ 1,13–4,99, $p < 0,05$) раза, а у мужчин в 5 (95 % ДИ 1,43–12,56, $p < 0,05$) раз выше при наличии ВУТ. Через 10 лет РР АГ среди женщин при наличии ВУТ был в 1,8 (95 % ДИ 1,07–3,19, $p < 0,026$) раз выше, среди мужчин — в 5,7 (95 % ДИ 1,17–10,92, $p < 0,01$) раз выше, чем у лиц без ВУТ.

Наиболее высокие уровни РР АГ наблюдались в течение 10-летнего периода в старших возрастных группах. В возрасте 55–64 лет РР АГ у женщин

с ВУТ был выше (РР = 10,19; 95 % ДИ 1,24–83,60; $p < 0,05$), чем у мужчин (РР = 7,9; 95 % ДИ 1,97–12,8; $p < 0,01$).

РР АГ в возрастной группе 25–64 лет с ВУТ через 16 лет был выше у мужчин, чем у женщин (РР = 3,8; 95 % ДИ 1,53–9,50; $p < 0,004$ и РР = 1,4; 95 % ДИ 1,02–2,07; $p < 0,05$ соответственно) (табл. 9).

В многофакторной регрессионной модели Кокса влияние ВУТ на РР АГ (с учетом коррекции по социальным характеристикам и возрасту) у женщин составило 1,6 (95 % ДИ 1,14–2,36, $p < 0,01$) раза, у мужчин — РР = 4,5 (95 % ДИ 2,06–10,08; $p < 0,001$). Наибольший РР АГ наблюдался у разведенных и овдовевших мужчин (РР = 4,3; 95 % ДИ 1,90–9,72; $p < 0,001$ и РР = 4,8; 95 % ДИ 1,93–12,08; $p < 0,001$ соответственно) с ВУТ в сравнении с женатыми мужчинами. РР АГ был выше у женщин с ВУТ в возрасте 55–64 лет, чем у мужчин (РР = 7,9; 95 % ДИ 2,13–29,46; $p < 0,001$ и РР = 5,5; 95 % ДИ 1,53–20,41; $p < 0,001$) (табл. 10).

Обсуждение

Согласно полученным результатам более чем у половины населения наблюдался высокий уровень ЛТ, причем у женщин встречаемость высоких показателей тревожности была выше, чем у мужчин. Известно, что ЛТ — это своеобразный индикатор, проявляющий огромную степень социальной напряженности в популяции [23–28]. Причина более высокой распространенности ВУТ среди женщин кроется в том, что большинство женщин, проживающих в условиях мегаполиса, испытывают конфликт «семья-карьера» [29–31]; хотя эти проблемы

Таблица 7

ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ И УРОВЕНЬ ОБРАЗОВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ (III СКРИНИНГ)

Пол	Образование	Тревожность						всего
		ВУТ		СУТ		НУТ		
Мужчины								
	Высшее	64	24,9	118	30,6	4	28,6	186
	Незаконченное высшее / среднее специальное	69	26,8	104	26,9	5	35,7	178
	Среднее	63	24,5	83	21,5	4	28,6	150
	Незаконченное среднее/начальное	61	23,7	81	21	1	7,1	143
	Всего	257	100	386	100	14	100	657
$\chi^2 = 4,90$; df = 6; p = 0,556								
Женщины	Высшее	120	30	66	25,1	0	0	186
	Незаконченное высшее / среднее специальное	129	32,2	89	33,8	1	25	219
	Среднее	89	22,2	64	24,3	0	0	153
	Незаконченное среднее / начальное	62	15,5	44	16,7	3	75	109
	Всего	401	100	265	100	4	100	670
$\chi^2 = 12,53$; df = 6; p = 0,95								

Примечание: НУТ — низкий уровень личностной тревожности; СУТ — средний уровень личностной тревожности; ВУТ — высокий уровень личностной тревожности.

Таблица 8

**ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ У НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ
(III СКРИНИНГ)**

Пол	Профессиональная принадлежность	Уровень тревожности							
		ВУТ		СУТ		НУТ		всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	РВЗ	10	3,9	16	4,1	2	14,3	28	4,3
	РСЗ	23	8,9	31	8	1	7,1	55	8,4
	Руководители	24	9,3	38	9,8	3	21,4	65	9,9
	ИТР	30	11,7	54	14	0	0	84	12,8
	РТФТ	55	21,4	86	22,3	3	21,4	144	21,9
	РСФТ	64	24,9	99	25,6	4	28,6	167	25,4
	РЛФТ	11	4,3	9	2,3	1	7,1	21	3,2
	учащиеся	3	1,2	6	1,6	0	0	9	1,4
	пенсионеры	37	14,4	47	12,2	0	0	84	12,8
	всего	257	100	386	100	14	100	657	100
	$\chi^2 = 13,48; df = 16; p = 0,637$								
Женщины	РВЗ	4	1	1	0,4	0	0	5	0,8
	РСЗ	28	7,3	15	5,9	0	0	43	6,7
	Руководители	38	9,8	23	9	0	0	61	9,4
	ИТР	67	17,4	43	16,8	0	0	110	17
	РТФТ	9	2,3	9	3,5	0	0	18	2,8
	РСФТ	58	15	37	14,5	1	25	96	14,9
	РЛФТ	59	15,3	39	15,2	1	25	99	15,3
	Учащиеся	2	0,5	0	0	0	0	2	0,3
	Пенсионеры	83	21,5	70	27,3	2	50	155	24
	Прочие категории	38	9,8	19	7,4	0	0	57	8,8
	Всего	386	100	256	100	4	100	646	100
$\chi^2 = 10,28; df = 16; p = 0,922$									

Примечание: РВЗ — руководители высшего звена; РСЗ — руководители среднего звена; Рук. — руководители; ИТР — инженерно-технические работники; РТФТ — рабочие тяжелого физического труда; РСФТ — рабочие среднего физического труда; РЛФТ — рабочие легкого физического труда; НУТ — низкий уровень личностной тревожности; СУТ — средний уровень личностной тревожности; ВУТ — высокий уровень личностной тревожности.

Таблица 9

**ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТКРЫТОЙ
ПОПУЛЯЦИИ НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ**

Длительность наблюдения	Возрастная группа	Мужской				Женский			
		p	PP	95 % ДИ для PP		p	PP	95 % ДИ для PP	
				нижняя	верхняя			нижняя	верхняя
5 лет	25–34	—	—	—	—	0,538	1,755	0,29	10,50
	35–44	0,845	0,02	0,005	13,85	0,744	1,244	0,33	4,59
	45–54	0,381	1,42	0,3	14,89	0,168	2,217	0,71	6,88
	55–64	0,957	4,97	1,6	15,95	0,271	3,571	0,06	20,91
	25–64	0,05	5,18	1,43	12,56	0,021	2,383	1,13	4,99
10 лет	25–34	—	—	—	—	0,419	2,035	0,36	11,39
	35–44	—	—	—	—	0,665	0,798	0,28	2,21
	45–54	0,07	3,4	1,21	17,98	0,025	3,156	1,15	8,64
	55–64	0,01	7,9	1,97	12,80	0,031	10,199	1,24	83,60
	25–64	0,01	5,75	1,17	10,92	0,026	1,853	1,07	3,19
16 лет	25–34	—	—	—	—	0,080	1,681	0,94	3,00
	35–44	—	—	—	—	0,431	1,353	0,63	2,87
	45–54	0,2	3,2	1,1	5,89	0,004	3,823	1,53	9,50
	55–64	0,9	4	1,03	6,48	0,150	0,185	0,01	1,83
	25–64	0,05	3,82	1,75	15,65	0,037	1,458	1,02	2,07

Примечание: PP — риск развития; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 10

**МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У НАСЕЛЕНИЯ 25–64 ЛЕТ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ ЗА 16 ЛЕТ**

Пол	Референсная группа	Группа риска	Мужской				Женский			
			р	РР	95 % ДИ для РР		р	РР	95 % ДИ для РР	
					нижняя	верхняя			нижняя	верхняя
СУТ		ВУТ	0,0001	4,568	2,06	10,08	0,007	1,648	1,14	2,36
Женат/ замужем		Никогда не был/а женат/замужем	0,315	1,870	0,55	6,33	0,643	0,821	0,35	1,89
		Разведен/а	0,0001	4,304	1,90	9,72	0,930	0,978	0,59	1,60
		Вдовец/вдова	0,001	4,839	1,93	12,08	0,683	1,287	0,38	4,30
Высшее образование		Неоконченное высшее/среднее специальное образование	0,818	0,843	0,19	3,61	0,862	1,041	0,66	1,64
		Среднее образование	0,561	1,633	0,31	8,50	0,102	0,617	0,34	1,10
		Неоконченное среднее/начальное образование	0,654	1,435	0,29	6,96	0,112	0,503	0,21	1,17
Рук. и ИТР		Рабочие специальности	0,635	1,410	0,34	5,82	0,868	1,039	0,66	1,62
24–34 лет		35–44 лет	0,680	1,354	0,32	5,72	0,984	0,996	0,66	1,50
		45–54 лет	0,051	3,556	0,99	12,73	0,0001	2,210	1,43	3,39
		55–64 лет	0,009	5,595	1,53	20,41	0,002	7,935	2,13	29,46

Примечание: РР — риск развития; ДИ — доверительный интервал; Рук. — руководители; ИТР — инженерно-технические работники; НУТ — низкий уровень личностной тревожности; СУТ — средний уровень личностной тревожности; ВУТ — высокий уровень личностной тревожности.

присущи обоим полам, женщин такой дисбаланс затрагивает больше, чем мужчин [32–33].

В нашей популяции мы наблюдали интересную тенденцию: несмотря на то, что женщин с высшим уровнем образования было больше, чем мужчин, руководящие посты «топовых уровней» занимали в основном мужчины, то есть наблюдался эффект некоего «стеклянного потолка», преодолеть который в нашей стране женщинам трудно. В результате женщины чаще, чем мужчины, не удовлетворены сложившейся ситуацией на работе, часто отмечают неэффективную организацию на рабочем месте, нечеткость поставленных задач, нехватку инструментов по их решению, нерешенные конфликты и тому подобное, что в итоге приводит к аффективным нарушениям, в частности, к повышенному уровню тревожности [34–36].

Согласно концепции так называемых «психологических болезней», психологические изменения личности (повышенный уровень тревожности, проявление деструктивности и другие) могут обуславливать и часто вызывают патологические изменения эффекторов, то есть индуцируют морфопатогенез болезней [37]. В нашей популяции ВУТ повышал

риск развития АГ, однако гендерные различия риска АГ при наличии ВУТ в течение 5, 10 и 16 лет от начала исследования указывают на преобладание риска АГ у мужчин с ВУТ, по сравнению с женщинами, в возрастной группе 25–64 лет. Следует сказать, что в старшей возрастной группе отмечается противоположная картина. Причина более высокого риска АГ у женщин старших возрастных групп от 55 до 64 лет, по-видимому, кроется в том, что этот возраст у женщин как раз приходится на период менопаузы [38].

Мы не нашли различий в структуре семейного положения среди мужчин и женщин, однако риск возникновения АГ был выше у разведенных и овдовевших мужчин с ВУТ в сравнении с женатыми мужчинами с СУТ, у женщин такой зависимости не получено. Наши результаты подтверждены данными, полученными другими исследователями [39].

Выводы

1. Определено, что в открытой популяции 25–64 лет высокий уровень ЛТ отмечается у большей части как мужчин, так и женщин; причем у женщин в большей степени, чем у мужчин.

2. Установлено, что среди мужчин и женщин с ВУТ имели место следующие характеристики социального градиента: 1) образование — женщины с высокими уровнями образования преобладают над мужчинами; 2) семейное положение — структура семейного положения гендерно существенно не различалась; 3) профессиональный уровень — среди мужчин больше руководителей и лиц тяжелого физического труда, среди женщин — ИТР и лиц легкого физического труда.

3. При наличии ВУТ в течение 5, 10 и 16 лет от начала исследования отмечается более высокий РР АГ у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте 25–64 лет; в старшей возрастной группе наблюдается противоположная картина.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Бритов А. Н., Быстрова М. М. Стресс-индуцированная АГ. Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. 2003;5:34–40. [Britov AN, Bystrova MM. Stress-induced hypertension. Disease prevention and health promotion. 2003;5:34–40. In Russian].
2. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., Тимофеева Т. Н., Иванов В. М., Капустина А. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием анти-гипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РЖ. 2006;4:45–50. [Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, Timofeeva TN, Ivanov VM, Kapustina AV et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance of anti-hypertensive drugs and the effectiveness of treatment in the population of the Russian Federation. Rus Jour Cardiol. 2006;4:45–50. In Russian].
3. Сыркин А. Л., Медведев В. Э., Копылов Ф. Ю., Висуров С. А. Влияние патохарактерологических расстройств на течение гипертонической болезни. Врач. 2007;4: 10–12. [Syркин AL, Medvedev V.E., Kopylov FYu, Visurov SA. The impact on the character disorders for hypertension. Vrach. 2007;4: 10–12. In Russian].
4. Быстрова М. М., Бритов А. Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Кардиология. 1999;5:72–80. [Bystrova MM, Britov AN. Arterial hypertension in postmenopausal women. Kardiologiya. 1999;5:72–80. In Russian].
5. Маслова Н. П., Баранова Е. И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: издательство СПбГМУ; 2000. [Maslova NP, Baranova EI. Hypertensive heart disease in women. St Petersburg: Publishing house SPbGMU; 2000. In Russian].
6. Langenickel T, Buttgerit J, Pagel I, Dietz R, Willenbrock R, Bader M. Characterization of an animal model of menopausal hypertension in SHR. Hypertension. 2003;43(2):460–463.
7. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. Stress. 2009;12(1):1–21.
8. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. Am Coll Cardiol. 2010;56(1):31–37.
9. Atlantis E, Lange K, Goldney RD, Martin S, Haren MT, Taylor A et al. Specific medical conditions associated with clinically significant depressive symptoms in men. Soc Psychiatr Epidemiol. 2011;46(12):1303–1312.
10. Hildrum B, Romild U, Holmen J. Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. BMC Public Health. 2011;11: 601.
11. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. Hypertension. 2009;53(4):631–638. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126698
12. Ажигитов Р. Г. Современные тенденции в понимании и лечении тревожных расстройств. Росс. мед. журнал. 2002;1:43–45. [Akzhigitov RG. Current trends in the understanding and treatment of anxiety disorders. Rus Med Jour. 2002;1:43–45. In Russian].
13. Колоцкая Е. В. Тревожные расстройства: диагностика и терапия. Здоровье Украины. 2006;3:17. [Koljuckaja EV. Anxiety disorders: diagnosis and treatment. Health of Ukraine. 2006;3:17. In Russian].
14. Вейн А. М. (ред.). Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2000. 725 с. [Veyn AM (ed.). Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis. M.: Medical News Agency; 2000. 725 p. In Russian].
15. WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki; 1990.
16. WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. Geneva; 1985.
17. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
18. Tunstall-Pedoe H, The World Health organization MONICA project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. J Clin Epidemiol. 1988; 105–114.
19. Spielberger CD. Anxiety as an emotional state/In: C. D Spielberger (Ed.), Anxiety: Current trends in theory and research. New York: Academic Press. 1972;1:24–49.
20. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем. Ахим Бююль, Петер Цёфель. СПб.: ООО «DiaSoftЮП»; 2002. 608 с. [SPSS: art information processing. Analysis of statistical data and restore hidden patterns: translated from German. Ahim Byuyul', Peter Cjofel'. St Petersburg: ООО «DiaSoftJuP»; 2002. 608 p. In Russian].
21. Glantz C. Biomedical statistics. Transl. from Eng. C. Glantz. Moscow: Praktika; 1998. 459c.
22. Cox DR. Regression models and life tables. J Royal Statist Soc Ser B. 1972;34:187–220.
23. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2 десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск; 2000. 284 с. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gafarova AV. Epidemiology and prevention of chronic non-infectious diseases over 2 decades in period of social-economic crisis in Russia. Novosibirsk; 2000. 284 p. In Russian].
24. Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2008. 280 с. [Gafarov VV, Gromova EA, Kabanov JuN, Gagulin IV. Personality and its interaction with the social environment: unbeaten road. Novosibirsk: SB RAMS; 2008. 280 p. In Russian].

25. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гагулин И. В. Психология здоровья населения в России. Новосибирск; 2002. 360 с. [Gafarov VV, Pak VA, Gagulin IV, Gagulin IV. Psychology of health in Russia. Novosibirsk; 2002. 360 p. In Russian].
26. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Влияние личностной тревожности на риск развития артериальной гипертензии в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в условиях мегаполиса Западной Сибири (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Мир науки, культуры, образования. 2014;4(47):357–359. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. Influence of personal anxiety on risk of an arterial hypertension in female population 26–64 years in Megapolis of Western Siberia (epidemiological study based on WHO program «MONICA-psychosocial»). World Sci Cult Edu. 2014;4(47):357–359. In Russian].
27. Gafarov V, Panov D, Gromova E, Gagulin I, Gafarova A. Trait anxiety, awareness, health attitudes and 16-year hazard ratio of acute cardiovascular disease in open female population in Russia. *Int J Med Med Sci*. 2014;4(1):30–34.
28. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гагулин И. В. Стресс на работе и его влияние на 16-летний риск развития инфаркта миокарда, инсульта в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Терапевтический архив. 2015;87(3):71–77. [Gafarov VV, Panov DO, Gromova EA, Gagulin IV. Job stress and its influences on 16-year risk of myocardial infarction, stroke in female population 25–64 years in Russia/Siberia (WHO program «MONICA-psychosocial»). *Ter Arch*. 2015;87(3):71–77. In Russian].
29. Milczarek M, Schneider E, González E. Report to European Agency for Safety and Health at Work: OSH in figures: stress at work — facts and figures. — Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2009.
30. Daniels K. Perceived risk from occupational stress: a survey of 15 European countries. *Occup Environ Med*. 2004;61(5):467–470.
31. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, Fourth European Working Conditions Survey. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Commuies; 2006.
32. Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertension*. 1995;8(10 Pt. 1):978–986.
33. Jansen NW, Kant IJ, van Amelsvoort LG, Kristensen TS, Swaen GM, Nijhuis FJ. Work-family conflict as a risk factor for sickness absence. *Occup Environ Med*. 2006;63(7):488–94.
34. Heslop P, Smith GD, Metcalfe C. Change in job satisfaction, and its association with self-reported stress, cardiovascular risk factors and mortality. *Soc Sci Med*. 2002;54(10):1589–99.
35. Holmgren K, Dahlin Ivanoff S. Women on sickness absence — views of possibilities and obstacles for returning to work. A focus group study. *Disabil Rehabil*. 2004;26(4):213–22.
36. Statistics Sweden: women and men in Sweden 2006. Stockholm: Official Statistics of Sweden; 2006.
37. Спилбергер Ч. Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. М.: Физкультура и спорт; 1983. [Spielberger CD. Conceptual and methodological problems in the study of anxiety. Moscow: Physical Culture and Sport; 1983. In Russian].
38. Casiglia E, Giordano N, Tikhonoff V, Boschetti G, Mazza A, Caffi S et al. Is menopause an independent cardiovascular risk factor? Evidence from population-based studies. *J Hyperten*. 2002;20(2):17–22.
39. Булгакова О. С., Степанова Н. В. Ситуативная и личностная тревожность разведенных мужчин. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;10(1):78–81. [Bulgakova OS, Stepanova NV. Situational and personal anxiety in divorced men. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;10(1):78–81. In Russian].

Информация об авторах

Гафаров Валерий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск;

Громова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск;

Гагулин Игорь Вячеславович — старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск;

Гафарова Альмира Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск;

Панов Дмитрий Олегович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск;

Есипенко Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, Межведомственной лаборатории эпидемиологии ССЗ, Новосибирск.

Author information:

Valeriy V. Gafarov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Head, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk;

Elena A. Gromova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk;

Igor V. Gagulin, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk;

Almira V. Gafarova, PhD, senior research scientist of Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk;

Dmitriy O. Panov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk;

Olga V. Esipenko, MD, Junior Researcher, Laboratory of Psychological and Sociological Issues of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, Novosibirsk.

Особенности экскреции мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста

М. А. Афлитонов¹, С. А. Парцерняк¹, А. Н. Мироненко¹,
Г. А. Прощай¹, А. А. Топанова¹, А. С. Парцерняк²

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

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Афлитонов Максим Александрович,
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
кафедра нормальной физиологии,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург,
Россия, 195067.
Тел.: +7(812)543-14-09.
E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию
25.08.14 и принята к печати 01.06.15.

Резюме

Цель исследования — изучить паттерны зависимости метаболизма мелатонина (МТ) при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, метаболический синдром) и ПССП с тревожно-депрессивными расстройствами. Определить точки терапевтического воздействия при лечении пациентов с ПССП и ПССП с непсихотическими психическими расстройствами тревожного/депрессивного типа. **Материалы и методы.** В исследование включено 40 мужчин (средний возраст — $37,11 \pm 6,93$ года) с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и 10 практически здоровых мужчин (средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года). В исследовании использовались: комплекс психологических тестов, инструментальные и лабораторные методы оценки сердечно-сосудистой системы. Определение 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BÜHLMANNEK-M6S». **Результаты.** У большинства пациентов, вошедших в группы исследования, обнаружено изменение нормального суточного паттерна («dipper») артериального давления на «non-dipper» и «night-peaker». Во 2-й группе ночная экскреция 6-COMT была значительно ниже по сравнению с лицами, вошедшими в 1-ю, 3-ю и 4-ю группы, однако значительного изменения в дневной экскреции 6-COMT не наблюдалось ($p < 0,001$). У 86,6% пациентов с ПССП присутствуют проявления, соответствующие «легкой депрессии» и «субклинической тревоге» ($p < 0,001$). Во 2-й группе у 92,3% пациентов результаты обследования свидетельствовали о наличии «тяжелой депрессии», а в третьей группе у 91,6% были проявления «клинической тревоги» ($p < 0,001$). **Выводы.** У лиц с ПССП выявлены нарушения содержания МТ, характеризующиеся снижением ночной и повышением дневной экскреции 6-COMT. При этом степень нарушения более выражена при депрессивных состояниях по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами с тревожным синдромом ($p < 0,001$). Выявлены временные интервалы повышенной потребности организма пациента

с ПССП в кардиотропной и гипотензивной терапии, соответствующие второй части ночного сна (в период с 03:00 до 06:00) и первые часы дня после пробуждения (с 06:00 до 08:00).

Ключевые слова: полиморбидная сердечно-сосудистая патология, 6-сульфатоксимелатонин, тревожно-депрессивные расстройства.

Для цитирования: Афлитонов М. А., Парцерняк С. А., Мироненко А. Н., Процай Г. А., Топанова А. А., Парцерняк А. С. Особенности экскреции мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):286–293. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-286-293.

Melatonin excretion in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders

M. A. Aflitonov¹, S. A. Partsernyak¹, A. N. Mironenko¹, G. A. Proschay¹, A. A. Topanova¹, A. S. Partsernyak²

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

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maxim A. Aflitonov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Department of Normal Physiology, 47 Piskarevskiy avenue, St Petersburg, 195067 Russia.
Phone: +7 (812)543-14-09,
E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

Received 25 August 2014;
accepted 1 June 2015.

Abstract

Objective. To evaluate melatonin (MT) excretion patterns in patients with polymorbid cardiovascular diseases (coronary artery disease, hypertension, metabolic syndrome), anxiety and depressive disorders, and to determine the targets for therapeutic intervention in this group of patients. **Design and methods.** The study included 40 men (mean age — $37,11 \pm 6,93$ years) with polymorbid cardiovascular diseases and 10 healthy men (mean age — $37,5 \pm 4,95$ years). We used complex psychological test methods, laboratory tests and instrumental evaluation of the cardiovascular system. The 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) was assessed by ELISA using kits «BÜHLMANNEK-M6S». **Results.** The circadian blood pressure profile was abnormal in most of the patients with the change from «dipper» pattern to «non-dipper» or «night-peaker». Nocturnal excretion of 6-SMT was significantly lower in the second group compared to the first, third and fourth groups, but there were no significant changes in its daily excretion ($p < 0,001$). The rate «mild depression» and «subclinical anxiety» symptoms was 86,6% in the studied groups with polymorbid cardiovascular diseases ($p < 0,001$). The signs of «severe depression» were found in 92,3% of patients in group 2 ($p < 0,001$), while «clinical anxiety» was present in 91,6% of patients in group 3 ($p < 0,001$). **Conclusions.** Patients with polymorbid cardiovascular diseases show abnormal MT levels, characterized by the decrease of night and increased daytime excretion of 6-SMT. It is more prominent in depressive patients compared to healthy ones and to individuals with anxiety syndrome ($p < 0,001$). In patients with polymorbid cardiovascular diseases cardiotropic and antihypertensive therapy might be in particular required during the followed time periods: during second part of nocturnal sleep (03:00–06:00) and during the first hours after morning awakening (06:00–08:00).

Key words: polymorbid cardiovascular diseases, 6-sulfatoxymelatonin, anxiety and depressive disorders.

For citation: Aflitonov MA, Partsernyak SA, Mironenko AN, Proschay GA, Topanova AA, Partsernyak AS. Melatonin excretion in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):286–293. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-286-293.

Введение

В настоящее время одним из наиболее актуальных вопросов в современной терапевтической практике является проблема полиморбидности. При клиническом обследовании пациентов молодого и среднего возраста диагностируется не менее 4–5 нозологических единиц и связанных с ними патологических процессов. Коморбидность заболеваний изменяет характер манифестации отдельных нозологических единиц — их клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз. Фрамингемское исследование установило, что высокий уровень тревоги и депрессии увеличивает риск новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и риск смерти от всех причин. В последующем была доказана зависимость тяжести ИБС при ее манифестации от исходного уровня тревоги и депрессии. Последние отечественные (КОМПАС, КООРДИНАТА) и зарубежные (Kawachi, Blumental) исследования лиц с полиморбидной патологией свидетельствуют об увеличении среди них числа больных непсихотическими психическими расстройствами (НПР), расстройствами тревожно-депрессивного спектра, общее количество которых может достигать 50 % [1]. Отмечается, что у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами смещаются фазы секреции мелатонина (МТ), а при лечении таких пациентов антидепрессантами увеличивается плазменный уровень МТ.

Цель исследования — изучить паттерны зависимости метаболизма МТ при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) — ИБС, гипертонической болезни (ГБ), метаболическом синдроме (МС) — и ее связи с тревожно-депрессивными расстройствами, определить точки терапевтического воздействия при лечении пациентов с ПССП и ПССП с НПР тревожного/депрессивного типа.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы № 23 Санкт-Петербурга. В исследование включено 40 пациентов мужского пола (средний возраст — $37,11 \pm 6,93$ года, окружность талии — $97,16 \pm 6,86$ см, индекс массы тела — $31,36 \pm 2,22$ кг/м²) с ПССП (инфаркт миокарда в период стационарной реабилитации в сочетании с ГБ II–III стадии, МС) и 10 условно

здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года, окружность талии — $82,67 \pm 5,33$ см, индекс массы тела — $22,82 \pm 1,85$ кг/м²).

В исследовании использовались: комплекс психологических (опросники HADS, CES-D), инструментальных [суточное мониторирование артериального давления (АД) и суточное мониторирование электрокардиограммы] и лабораторных (общеклинический анализ крови, биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общий белок, протеинограммы, липидограммы) методов обследования.

6-сульфатоксимелатонин (6-COMT) представляет собой основной метаболит МТ, экскретируемый с мочой. Определение концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BÜHLMANNEK-M6S» (BÜHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа не позднее третьего дня от момента госпитализации. Пробы, собранные с 22:00 до 2:00 и с 2:00 до 6:00, принимались за одну (опасность нарушения ритма сна пациентов, отсутствие позывов мочеиспускания). Объем мочи записывался; для дальнейшего исследования моча дозированно разливалась в пробирки типа Эппендорф объемом 5,0 мл. До аналитического исследования пробы хранились в низкотемпературном холодильнике при температуре -75°C . Все пациенты находились на палатном режиме и были адаптированы к схеме «сон/бодрствование» 8/16 заранее, уровни освещения и его длительность контролировались с помощью микроконтроллера ламп дневного света с учетом времени пробуждения (06:00) и засыпания (22:00) (соответствующих световому режиму дня в клинике). Средняя продолжительность сна пациентов в группах составила $8,1 \pm 0,51$ часа. Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Были сформированы следующие исследуемые группы:

- 1-я группа ($n = 15$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС), средний возраст — $35,2 \pm 9,98$ года;
- 2-я группа ($n = 13$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II

функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС) на фоне НПР депрессивного типа, средний возраст — $38,23 \pm 8,64$ года;

- 3-я группа ($n = 12$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС) на фоне НПР тревожного типа, средний возраст — $36,45 \pm 8,91$ года;

- 4-я группа ($n = 10$) — практически здоровые добровольцы, средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ во время сна. Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

- режим, диету (стол № 10), метаболическую терапию;

- антиангинальные средства: нитраты (изосорбида мононитрат), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, амлодипин);

- гипотензивные средства: диуретики (фуросемид, спиронолактон), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), бета-блокаторы;

- антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

Диагноз НПР тревожного/депрессивного типа устанавливался по совокупности данных объективного анамнеза и точек разделения, обеспечивающих четкое отграничение пациентов с депрессивным состоянием от остальных больных: CES-D > 18, HADS > 8.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок — U-критерий Манна-Уитни; W-критерий Уилкоксона использо-

вался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Выраженный суточный паттерн экскреции 6-СОМТ был обнаружен у всех участников исследования: пик приходился на ранние ночные часы, после чего происходило довольно быстрое снижение до 10–14% от исходной величины с минимальными значениями в дневные часы с 12:00 до 16:00.

У большинства пациентов, вошедших в группы исследования, обнаружено изменение нормального суточного паттерна АД («dipper») на «non-dipper» и «night-peaker» (табл. 1) (суточный индекс АД соответственно 0–10% и < 0%, $p < 0,001$), что в свою очередь увеличивает гемодинамическую нагрузку на стенки артерий, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с паттерном «non-dipper» [2]. Данная особенность ассоциирована с более высоким риском поражения органов-мишеней, в частности почек, и становится еще более выраженной при наличии нарушений дыхания в ночное время [2].

Тип «non-dipper» коррелировал с увеличением частоты поражения органов-мишеней, в частности, с выявляемостью гипертонической ретинопатии (по Keith-Wagener-Barker II–III степени), микроальбуминурии (соотношение уровня альбуминов и креатинина в суточной моче 2,5 мг/25 ммоль), концентрической гипертрофии левого желудочка (толщина стенок левого желудочка > 0,45) ($p < 0,001$), и может быть рассмотрен в качестве критерия стратификации риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Разница между ночной экскрецией «non-dipper» с ожирением I–II степени 741 ± 158 (нг/ч) и III–IV степени 653 ± 169 (нг/ч) может быть связана с адипокиновой активностью, реализующей эффекты прямо

Таблица 1

ПАТТЕРНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Паттерн	ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
«Dipper»	15,24%	7,31%	2,59%	100%
«Non-dipper»	74,36%	75,44%	71,91%	—
«Night-peaker»	10,40%	17,25%	25,50%	—

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства.

Таблица 2

**НОЧНАЯ И ДНЕВНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Группа	Число пациентов	Экскреция 6-СОМТ (нг/ч)		
		ночь	день	н/д
Здоровые пациенты	10	842 ± 453*	399 ± 267*	3,0 ± 0,6
ПССП	15	762 ± 72*	442 ± 71*	3,6 ± 1,0
ПССП, НПР, депрессия	13	604 ± 135*	416 ± 125*	2,4 ± 0,6
ПССП, НПР, тревога	12	783 ± 213*	545 ± 94*	2,0 ± 0,3
Всего	50	747 ± 36*	450 ± 18*	2,3 ± 0,3

Примечание: 6-СОМТ — 6-сульфатоксимелатонин; ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства; * $p < 0,001$ — значимость различий между группами здоровых лиц и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭКСКРЕЦИЕЙ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА (НОЧНЫЕ/ДНЕВНЫЕ ЧАСЫ)
И РЕЗУЛЬТАТАМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ (У ПАЦИЕНТОВ 2-Й ГРУППЫ)**

Параметр	Ех _{6-СОМТ} (22:00–6:00)		Ех _{6-СОМТ} (6:00–10:00)	
	r	p	r	p
Показатели суточного мониторирования АД				
САД	0,283658	$p < 0,001$	0,584627	$p < 0,001$
ДАД	0,282649	$p < 0,001$	0,385638	$p < 0,001$
ИВ САД	0,372544	$p < 0,001$	0,685647	$p < 0,001$
ИВ ДАД	0,385634	$p < 0,001$	0,667438	$p < 0,001$
Биохимические параметры				
МНО	0,386745	$p < 0,001$	0,386746	$p < 0,001$
ОХ	0,285637	$p < 0,001$	0,598376	$p < 0,001$
ЛПНП	0,487563	$p < 0,001$	0,687653	$p < 0,001$
ТГ	0,398564	$p < 0,001$	0,476894	$p < 0,001$

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ САД — индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД — индекс времени диастолического артериального давления; МНО — международное нормализованное отношение; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; Ех_{6-СОМТ} — экскреция 6-сульфатоксимелатонина.

или опосредованно через нейроэндокринные механизмы, взаимодействуя с гормонами гипофиза, инсулином, катехоламинами [3].

При сравнении групп выявлены следующие закономерности (табл. 2): в 1-й группе наблюдалось понижение ночной и повышение дневной экскреции 6-СОМТ по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$), что объясняется подавлением мелатонинобразующей функции эпифиза при ПССП, низким контролем гликемии и АД. Во 2-й группе ночная экскреция 6-СОМТ была значительно ниже по сравнению с лицами, вошедшими в 1-ю, 3-ю и 4-ю группы, однако значительного изменения в дневной экскреции не наблюдалось ($p < 0,001$). Также отмечалось значительное повышение дневной экскреции 6-СОМТ в 3-й группе с незначительным уменьшением ночной экскреции по сравнению

с лицами 1-й, 3-й и 4-й групп ($p < 0,001$). Согласно нашим данным, снижение ночной экскреции 6-СОМТ коррелирует с наличием тревоги/депрессии, однако наличие самих коморбидных нозологий влияет на уровень и суточный профиль экскреции 6-СОМТ. Хорошо известны циркадианные ритмы, характерные для активности вегетативной нервной системы, уровней гормонов коры надпочечников, щитовидной железы, дофаминергической и серотонинергической систем. Циркадианные изменения в эндокринной, иммунной, липидтранспортной, вегетативной нервной системах не объясняются одним контрольным вектором влияния. Циркадианная ритмичность норадреналина, дофамина, кортизола и серотонина находится под контролем МТ, в то время как адреналин более зависим от внешних раздражителей [4–7].

Анализ биохимических показателей, результатов суточного мониторингирования АД и экскреции 6-СОМТ в ночные и утренние часы определил наиболее значимые отличия пациентов 2-й группы. Выявлены трудности между достижением целевых значений международного нормализованного отношения, высоким уровнем холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и низким уровнем ночной секреции 6-СОМТ ($p < 0,001$) (табл. 3), что связано с вариацией симпатического тонуса, эндокринно-гуморальными факторами, повышением АД, а также увеличением агрегации тромбоцитов, процессами свертывания крови, фибринолиза, эндотелиальной дисфункцией [4]. Циклические изменения в деятельности эндокринной, иммунной, липидтранспортной, вегетативной нервной систем играют важную роль не только в определении процесса «сон-бодрствование», но и в посредничестве влияния сна и бодрствования на сердечно-сосудистую функцию [5]. Это объясняет связь глубокой перестройки метаболизма в регуляторных системах и мелатонинообразующей функции эпифиза при ПССП на фоне НПР с депрессивными явлениями. Кроме того, была выявлена корреляция между минимальными значениями 6-СОМТ и периодами повышения систолического/диастолического АД, а также возникновением нарушений ритма сердца ($p < 0,001$). Выявлено повышение индексов времени систолического/диастолического АД утром (06:00–08:00) и ночью (03:00–06:00) (75/71 %;

50/47 %, $p < 0,001$). Сердечно-сосудистая система человека полностью подчиняется паттернам функциональной вариабельности, в основном циркадианной (24-часовой) и сезонной, не только в нормальных условиях, но и при патологии, что показано на модели временной изменчивости церебральных сердечно-сосудистых катастроф [6]. По-видимому, при участии тех же механизмов реализуется развитие стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и цереброваскулярных заболеваний [7]. Это свидетельствует о существовании механизма ритмичности ишемии миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях. Данные интервалы временного риска могут возникать в любое время дня и ночи, но чаще — во второй фазе ночного сна и в первые часы дня после пробуждения [6, 8]. Это позволяет определить время профилактических и лечебных манипуляций в течение суток.

При анализе результатов исследования клинических шкал CES-D, HADS в группах 1–3 получены данные, подтверждающие наличие депрессии/тревоги в исследуемых группах. У 86,6 % пациентов с ПССП присутствуют проявления, соответствующие «легкой депрессии» и «субклинической тревоге» ($p < 0,001$). Во 2-й группе у 92,3 % пациентов результаты соответствовали «тяжелой депрессии», а в 3-й у 91,6 % пациентов выявлены проявления «клинической тревоги» ($p < 0,001$) (табл. 4, 5).

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ (CES-D, HADS) ШКАЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (БАЛЛЫ)

Шкала	ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
CES-D	20 ± 2*	36 ± 5*	20 ± 2*	14 ± 3*
HADS	9 ± 1*	10 ± 1*	17 ± 4*	5 ± 2*

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства; * $p < 0,001$ — значимость различий между группами здоровых лиц и пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 5

ВЕРИФИКАЦИЯ ТЯЖЕСТИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО ТИПА

ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
86,6 % «легкая депрессия»/ «субклиническая тревога» ($p < 0,001$)	92,3 % «тяжелая депрессия» ($p < 0,001$)	91,6 % «клиническая тревога» ($p < 0,001$)	100 % «норма» ($p < 0,001$)

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства.

Система не реагирует пассивно на изменения окружающей среды, а имеет внутренние часы, способные измерять время точно. Прежде всего, вегетативная и все моноаминергические системы интегрально отражают основные движущие факторы временной изменчивости. С другой стороны, манифестация и многие клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний отражают временную структуру основных патофизиологических механизмов. Основными источниками временной изменчивости в сердечно-сосудистой физиологии и патофизиологии являются внешние раздражители, такие как физическая и умственная активность, стресс, циклы «бодрствование-сон» и эндогенная ритмичность, хотя часто невозможно четко разделить относительное влияние каждого фактора. Данные особенности определяют ключевое влияние тревоги/депрессии на выраженность мелатонин-образующей функции эпифиза при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

При оценке циркадианных паттернов общих патологических состояний и клинических проявлений отдельных нозологий [9] прослеживается, что нейрогенные механизмы контролируют работу сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, нейрогуморальной систем.

Выводы

1. У лиц с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией выявлены нарушения экскреции МТ, характеризующиеся снижением ночной и повышением дневной экскреции 6-COMT. При этом степень нарушения более выражена при депрессивных состояниях по сравнению с практически здоровыми и лицами с тревожным синдромом ($p < 0,001$).

2. Снижение ночной экскреции 6-COMT коррелирует с наличием изучаемой патологии; следовательно, этот показатель может быть рассмотрен как диагностический маркер в комплексе верификации ПССП.

3. Уменьшение ночной экскреции 6-COMT коррелирует с наличием тревоги/депрессии, что должно учитываться при диагностике ПССП.

4. При изучении суточной динамики продукции 6-COMT, суточного мониторингирования АД и суточного мониторингирования электрокардиограммы выявлены временные интервалы повышенной потребности организма пациента с ПССП к кардиотропной и гипотензивной терапии, соответствующие второй части ночного сна (03:00–06:00) и первым часам дня после пробуждения (06:00–08:00).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б., Дробизhev М. Ю., Шальнова С. А., Погосова Г. В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;(1):4854. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, Drobizhev MU, Shalnova SA, Poghosova GV. Depression and depressive disorders in the spectrum of general medical practice. The results of the KOMPAS program. Kardiologiya. 2004;(1):48–54. In Russian].
2. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. Chronobiol Int. 2013;30(1–2):17–30. doi: 10.3109/07420528.2012.715872.
3. Fabbian F, de Giorgi A, Monesi M, Tiseo R, Storari A, Menegatti AM et al. Prescription of oral antidiabetic drugs in K/DIGO chronic kidney disease stage 3 and 4: a single centre report. Minerva Urologica e Nefrologica. Ital J Urol Nephrol. 2014;66(1):69–75.
4. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. Curr Hypertens Rep. 2014;16(2):412. doi: 10.1007/s11906-013-0412-x.
5. Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, Hermida R, Portaluppi F. Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics, in Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. Adv Deliv Sci Technol. 2012;1(1):359–443.
6. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Fabbian F, Pala M, Tiseo R. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular events and ischemic heart disease. Chronobiol Int. 2013;30(2):69–73.
7. de Giorgi A, Menegatti AM, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? Eur J Int Med. 2013;24(8):698–706. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.019.
8. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. Blood Press Monit. 2010;15(4):173–80. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
9. Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M et al. Sleep deprivation potentiates hpa axis stress reactivity in healthy adults. Health Psychol: Official J Div Health Psychol. 2014;33(11):1430–1434. doi: http://dx.doi.org/10.1037/a0034219.

Информация об авторах:

Афитонов Максим Александрович — ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Парцерняк Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Мироненко Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры сестринского дела и социальной работы ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Процай Галина Александровна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Топанова Александра Александровна — заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Парцерняк Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Maxim A. Aflitonov, MD, Assistant, Department of Normal Physiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sergey A. Partsernyak, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandr N. Mironenko, MD, PhD, DSc, Professor, Assistant Professor, Department of Nursing and Social Work, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Galina A. Proschay, MD, Resident, Department of Endocrinology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandra A. Topanova, MD, PhD, Head, Central Research Laboratory, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandr S. Partsernyak, MD, PhD, Lecturer, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.

Факторы, влияющие на сосудистую реактивность и скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Л. А. Руюткина¹, Д. А. Яхонтов¹, Е. В. Ахмерова²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская поликлиника № 26», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Руюткина Людмила Александровна, кафедра неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, Красный пр., д. 52, Новосибирск, Россия, 630091.

Тел.: +7(383)225-78-60.

E-mail: larut@list.ru

Статья поступила в редакцию
19.01.15 и принята к печати 15.04.15.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние клинических, гемодинамических, метаболических и воспалительных показателей на состояние сосудистой реактивности и скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материалы и методы. Сравнительное описательное исследование двух параллельных групп больных АГ 1–2 степени молодого и среднего возраста: 72 пациента с СД 2-го типа (группа 1) и 61 пациент без СД (группа 2). Определялись показатели: антропометрические, метаболические, толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевых артерий (ПА) (с помощью манжеточной пробы), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровни интерлейкина-1β и ФНО-α; проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД). **Результаты.** У больных группы 1 диаметр ПА, показатели ЭЗВД, цитокиновой активности были ниже, а показатели ночного систолического АД (САД) и индекса времени диастолического АД (ДАД)-24 выше относительно группы 2. На основе многофакторного анализа рассчитаны Models Summary для предсказания значений ЭЗВД и СКФ в зависимости от наличия СД 2-го типа, объясняющие ≥ 84,0% изменчивости этих показателей.

Выводы. Разработаны модели расчета значений ЭЗВД, включающие общие показатели для двух групп (диаметр ПА, ТКИМ, пол) и различные (для больных СД — индекс ДАД-ночь; для больных без СД — индекс массы тела, индекс времени ДАД-24, ФНО-α). Аналогичная модель выявила независимые связи СКФ только в группе 1 с индексами САД-день, САД-24, индексом массы миокарда левого желудочка и длительностью СД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, эндотелийзависимая вазодилатация, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Руюткина Л. А., Яхонтов Д. А., Ахмерова Е. В. Факторы, влияющие на сосудистую реактивность и скорость клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):294–300. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-294-300.

Factors affecting the vascular reactivity and glomerular filtration rate in young and middle-aged hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

L. A. Ruyatkina¹, D. A. Yakhontov¹, E. V. Akhmerova²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk Region City Polyclinic № 26, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Ruyatkina,
Department of Emergency Medicine,
Endocrinology and Professional Pathology,
Faculty of Postgraduate Education and
Occupational Training, Novosibirsk
State Medical University, 52 Krasny av.,
Novosibirsk, 630091 Russia.
Phone: +7(383)225-78-60.
E-mail: larut@list.ru

Received 19 January 2015; accepted
15 April 2015.

Abstract

Objective. To evaluate the impact of clinical, hemodynamic, metabolic and inflammatory indicators on the state of vascular reactivity and glomerular filtration rate in patients with arterial hypertension (HTN) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Design and methods.** We carried out a comparative descriptive study of two parallel groups of young and middle-aged patients with HTN 1–2 degrees: 72 patients with T2DM (group 1) and 61 patients without T2DM (group 2). We determined anthropometric, metabolic indicators, intima-media thickness (IMT) and endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of brachial artery (BA) using a cuff test, glomerular filtration rate (GFR), the levels of interleukin-1 β and TNF- α , and 24-h blood pressure (BP) monitoring was performed in all patients. **Results.** The BA diameter, EDVD indicators, cytokine activity were lower, while night SBP and 24h DBP time index were higher in group 1 compared to group 2. Based on the multivariate analysis the Models Summary were calculated for predicting GFR values and EDVD depending on the presence of T2DM, they explained $\geq 84,0\%$ variability of these parameters. **Conclusions.** We have developed the models to calculate the values EDVD, including common parameters for both groups (BA diameter, IMT, gender) and different indicators (time index of nocturnal DBP for the patients with T2DM; body mass index, 24-h time index of DBP, TNF- α for the patients without T2DM). An independent association between GFR and time indices of daytime SBP, 24-h SBP, left ventricular myocardial mass index and duration of T2DM was found only in group 1.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilation, glomerular filtration rate.

For citation: Ruyatkina LA, Yakhontov DA, Akhmerova EV. Factors affecting the vascular reactivity and glomerular filtration rate in young and middle-aged hypertensive patients depending on the presence of type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):294–300. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-294-300.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа имеет высокий риск макрососудистых осложнений [5]. Высокая частота коморбидности СД и артериальной гипертензии (АГ), особенно в составе метаболического синдрома, обусловлена цепочкой их общих патогенетических механизмов: от инсулинорезистентности через глюколипотоксичность и повышение продукции цитокинов жировой тканью, в дальнейшем — через развитие оксидативного стресса, воспаления и дисфункции эндотелия. Указанные патогенетические механизмы и определяют прогностическое значение этого дуэта.

Рост распространенности ожирения и гиподинамии у молодых людей неизбежно привел к ранним дебютам СД 2-го типа, что зафиксировано IDF (2013). У больных АГ в сочетании с СД отмечено более раннее формирование нефропатии в рамках кардиоренального континуума [6], что даже при нормальных или незначительно повышенных значениях креатинина сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. В то же время не детализирован вклад АГ и СД в изменения сосудистой реактивности и почечной гемодинамики у больных молодого и среднего возраста, мало изучены взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и функционального состояния почек у больных АГ и СД данных возрастных групп.

Цель исследования — оценить влияние клинических, гемодинамических, метаболических и провоспалительных показателей на состояние сосудистой реактивности и скорости клубочковой фильтрации у больных АГ молодого и среднего возраста в сочетании с СД 2-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 133 больных АГ 1–2 степени (54 мужчины и 85 женщин), из них 72 больных АГ в сочетании с СД 2-го типа (группа 1) и 61 больной АГ без нарушений углеводного обмена (НУО) (группа 2). При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) была сформирована группа 3 (контроля), которую составил 22 здоровых человека. Диагноз АГ устанавливался на основании критериев ESH/ESC, 2007. Всего включено 35 (26,3 %) больных АГ 1 степени и 98 (73,7 %) больных АГ 2 степени. Средние показатели офисного артериального давления (АД) составили $151,4 \pm 8,7/97,2 \pm 6,5$ мм рт. ст. Состояние углеводного обмена оценивали по критериям Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2006).

Группа 1 (средний возраст — $46,1 \pm 0,6$ года) включала 15 (20,8 %) пациентов молодого и 57 (79,2 %) среднего возраста (ВОЗ, 2012). В группе 2 (средний возраст — $46,3 \pm 1,2$ года) было 18 (29,5 %) больных молодого возраста и 43 (70,5 %) пациента среднего возраста. Дизайн исследования — сравнительное описательное исследование двух параллельных групп. Длительность анамнеза АГ в группах 1 и 2 была соответственно $8,1 \pm 2,4$ и $7,4 \pm 2,7$ года. Между группами не было значимых различий в частоте назначения базисных антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов, диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина, блокаторов медленных кальциевых каналов) и статинов. Длительность СД составила $5,6 \pm 1,7$ года, больные получали терапию препаратами метформина и сульфонилмочевины.

Определялись уровни глюкозы плазмы натощак (ГПН), показатели липидного спектра крови [холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ)], окружность талии (ОТ), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Допплерографическим методом с использованием системы «ACUSON 128 XP/10» (США) оценивались показатели толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ЭЗВД плечевых артерий (ПА) с определением процента прироста диаметра ПА после ее компрессии [10]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле СКД-EPI, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД). В качестве маркеров системного воспаления изучали уровни интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) иммуноферментным методом с помощью фотометра «Multiscan MCC 340» (MTX Lab Systems, Inc., США).

Статистическую обработку проводили с использованием программ STATISTICA (7.0) и SPSS (13.0). Оценивали базовые статистики: при нормальном распределении признака данные представлены в виде $M \pm SD$; при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы Me (25-й и 75-й процентиля); различия двух средних оценивали с помощью критерия Mann-Whitney; также рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи комплекса признаков применяли множественный регрессионный (многофакторный) анализ с построением моделей (Model Summary), включавших переменные, коэффициенты которых были статистически значимы, в соответствии с уравнением: $y = a_1x_1 + \dots + a_nx_n +$

const, где x_{1-n} — независимые признаки, a_{1-n} — регрессионный коэффициент признака.

Результаты

В группе 1 уровни ГПН — 6,8 (4,6; 7,2) ммоль/л — маркировали СД в отличие от группы 2–4,6 (3,8; 5,6) ммоль/л ($p = 0,05$). ИМТ был сопоставим ($31,9 \pm 4,3$ и $29,7 \pm 5,7$ кг/м²; $p > 0,05$) в двух группах даже при более высоких значениях ОТ ($108,5 \pm 2,4$ против $100,3 \pm 2,1$ см; $p \leq 0,04$) у больных с СД.

Результаты манжеточной пробы выявили различия степени прироста вазодилатации в зависимости от присутствия СД: в группах 1 и 2 соответственно $5,6 \pm 3,2\%$ и $8,2 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$), что оказалось ниже, чем в группе 3 ($14,5 \pm 2,6\%$; $p < 0,01$). Аналогичные различия отмечены в диаметре ПА: 3,4 (2,9; 3,9) мм в группе 1; 4,4 (3,7; 5,2) мм в группе 2 ($p_{1-2} < 0,001$), и 5,8 (4,0; 6,5) мм в группе 3 ($p_{1-3} < 0,01$). Показатели ТКИМ у больных обеих групп были равнозначны 1,2 (1,0; 1,3) мм и превышали нормальные значения 0,8 (0,6; 1,1) мм. Показатели диаметра ПА в группе 1 прямо коррелировали с ЭЗВД ($r = 0,81$; $p = 0,05$) и обратно — с ТКИМ ($r = -0,68$; $p = 0,01$). Все эти параметры коррелировали с длительностью СД.

Показатели липидного обмена в большей степени были изменены у больных группы 1: ХС ЛПНП составил 4,6 (2,2; 4,9) и 3,9 (2,7; 4,6) ммоль/л в группах 1–2 соответственно ($p = 0,01$), ТГ — 2,9 (1,2; 4,2) и 2,5 (1,2; 3,8) ммоль/л ($p = 0,001$), а ХС ЛПВП — 1,0 (0,7; 1,2) и 1,2 (0,9; 1,3) ммоль/л ($p =$

0,001). Только уровни ТГ коррелировали с ЭЗВД ($r = -0,4$; $p < 0,01$).

При оценке данных СМАД выявлены: отсутствие физиологического снижения уровня АД в ночное время у больных группы 1, более высокие показатели ночного систолического АД (САД) по сравнению с больными без СД (132,4 и 126,5 мм рт. ст.; $p < 0,05$), более высокий индекс времени диастолического АД (ДАД)-24 (75,9 и 57,9 %; $p < 0,05$) (табл. 1). Доли лиц с профилем «night-peaker» по ДАД (19,4 и 6,5 %; $p = 0,032$), «non-dippers» по САД (48,6 и 24,6 %; $p = 0,005$) была существенно выше в группе 1, по сравнению с группой 2, в то время как доля «dippers» по САД (38,8 и 59,0 %; $p = 0,022$) была ниже в группе 1 (табл. 2). Показатели ЭЗВД отрицательно коррелировали ($p < 0,01$) в группе 1 с суточным индексом ДАД ($r = -0,31$) и индексом времени ДАД ($r = -0,34$), в группе 2 — с суточным индексом САД ($r = -0,38$) и индексом времени САД в дневное время ($r = -0,26$).

При анализе цитокиновой активности обнаружены более высокие значения ФНО- α [88,4 (63,3; 114,1) и 82,4 (69,3; 89,7) пкг/мл, ($p = 0,046$)], а также ИЛ-1 β [88,7 (72,9; 142,2) и 62,7 (55,4; 86,2) пкг/мл, ($p = 0,001$)] у больных группы 2 в сравнении с группой 1. Уровни ИЛ-1 β коррелировали с показателями ЭЗВД ($r = -0,33$; $p = 0,047$) у больных АГ и СД.

При изучении состояния почек в группах 1 и 2 при сравнимых уровнях креатинина крови [87,65 (72,5; 99,85) и 84,1 (75,35; 99,35) мкмоль/л] больных СД оказались более высокие значения

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (ГРУППА 1) И БЕЗ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (ГРУППА 2)

Показатель	Группа 1 (n = 72)		Группа 2 (n = 61)	
	медиана	25; 75 процентиль	медиана	25; 75 процентиль
САД-24ч, мм рт. ст.	138,9	134,1; 141,4	138,2	134,3; 140,9
ДАД-24ч, мм рт. ст.	80,6	76,5; 83,4	81,7	76,5; 85,4
САД-день, мм рт. ст.	140,3	136,0; 144,7	142,2	137,8; 144,8
ДАД-день, мм рт. ст.	82,3	80,5; 85,7	81,0	68,4; 83,1
САД-ночь, мм рт. ст.	132,4*	126,0; 138,3	126,5	119,0; 64,7
ДАД-ночь, мм рт. ст.	79,9**	75,0; 81,7	71,3	64,7; 79,2
СИ-САД, %	4,5*	3,0; 6,0	6,9	5,0; 8,7
СИ-ДАД, %	9,1*	7,4; 12,8	7,3	6,1; 8,3
ИБ-САД-24, %	60,81**	44,4; 70,2	70,5	50,3; 73,9
ИБ-ДАД-24, %	75,95*	60,9; 82,9	57,9	42,6; 73,8
ИБ-САД, день, %	65,3**	42,1; 73,1	74,6	58,3; 79,6
ИБ-ДАД, ночь, %	77,4**	62,1; 85,2	67,3	56,3; 74,5

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СИ-САД — суточный индекс САД; СИ-ДАД — суточный индекс ДАД; ИБ-САД — индекс времени САД; ИБ-ДАД — индекс времени ДАД; критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости $p < 0,05^*$; $p < 0,01^{**}$.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГРУППЫ 1 И ГРУППЫ 2
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НОЧНОГО СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Показатель	Основная группа (n = 72)				Группа сравнения (n = 61)			
	САДn ₁		ДАДn ₃		САДn ₂		ДАДn ₄	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Dippers	28	38,8*	20	27,8	36	59,0	25	41
Non-dippers	35	48,6**	32	44,5	15	24,6	25	41
Over-dippers	0	0	6	8,3	10	16,4	3	4,9
Night-peakers	9	12,5	14	19,4*	0	0	4	6,5

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; критерий χ^2 , уровень статистической значимости $p < 0,05^*$; $p < 0,01^{**}$.

СКФ — 98,05 (78,65; 119,78) и 95,3 (83,84; 105,6) мл/мин ($p = 0,012$). В группе 1 уровни СКФ коррелировали с САД-день ($r = -0,48$; $p < 0,01$), ХС ЛПНП ($r = -0,43$; $p < 0,01$), ТГ ($r = -0,35$; $p < 0,05$), с ТКИМ ($r = -0,29$; $p < 0,016$), ЭЗВД ($r = -0,55$; $p < 0,05$), а также ГПН ($r = -0,23$; $p < 0,05$) и длительностью СД ($r = -0,7$; $p < 0,05$). Также выявлены корреляции СКФ и ЭЗВД с ОТ (соответственно $r = -0,28$ и $-0,33$; $p < 0,05$).

Для оценки независимых влияний на показатели ЭЗВД и СКФ анализировался комплекс всех изученных параметров. Окончательная модель (Model Summary) для предсказания значений ЭЗВД в группе 1 включает показатели, объясняющие 88,4% ее изменчивости:

$ЭЗВД_1 = 24,2 + 1,5 \text{ диаметр ПА (мм)} - 10,9 \text{ ТКИМ (мм)} - 1,4 \text{ (пол)} - 0,1 \text{ ДАД-ночь (мм рт. ст.)}$; в значении «пол» мужской принят за 1, женский — за 2.

У больных группы 2 аналогичная модель объясняет 89,0% изменчивости:

$ЭЗВД_2 = 3,7 + 1,8 \text{ диаметр ПА (мм)} - 3,1 \text{ ТКИМ (мм)} - 0,1 \text{ индекс времени ДАД-24 (\%)} - 0,9 \text{ (пол)} + 0,02 \text{ ФНО-}\alpha \text{ (пкг/мл)} + 0,8 \text{ ИМТ (кг/м}^2\text{)}$.

Model Summary оценки независимых связей СКФ в группе 1 объясняет 84,0% изменчивости этого показателя:

$СКФ_1 = 20,6 - 5,1 \text{ длительность СД (лет)} + 0,6 \text{ САД-день (\%)} - 0,2 \text{ индекс времени САД-24 (\%)} + 0,2 \text{ ИММЛЖ (г)}$.

Результаты многофакторного анализа подтвердили взаимосвязи СКФ в группе 1 с показателями САД-день и длительностью СД, выявленные по данным корреляционного анализа.

Обсуждение

В концепции сердечно-сосудистого континуума, приводящего в финале к развитию хронической сердечной недостаточности и смерти больного, пусковыми звеньями являются факторы риска —

АГ и СД 2-го типа. Авторы этой концепции — V. J. Dzau и E. M. Antman — в концептуальной работе отмечают, что понимание патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний с 1991 года значительно расширилось [11]. Подчеркивается совместное влияние СД с часто сопутствующей АГ и дислипидемией на инициацию оксидативного стресса с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, сосудистым ремоделированием с кульминацией в виде патологии органов-мишеней. Это позволяет определить роль СД 2 типа как «эквивалента кардиоваскулярного риска».

Отрицательное влияние липидных нарушений на эндотелиальную функцию у больных группы 1 подтверждается наличием корреляционной зависимости между показателями ЭЗВД и уровнем ТГ плазмы крови ($r = -0,4$; $p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с данными о том, что именно ТГ определяют атерогенный потенциал крови, нарушающий эндотелиальную функцию и ответственный за неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз [8, 13].

У больных с сочетанной патологией обнаружено более выраженное, чем при АГ без НУО, нарушение циркадианного ритма АД с повышением уровня АД в ночное время, что может свидетельствовать как о наличии автономной нейропатии, так и о формировании гипертензивно-диабетической нефропатии. Отсутствие нормального физиологического снижения уровня АД в ночное время у больных АГ и СД объяснимо поражением автономной нервной системы, утратившей способность регулировать сосудистый тонус [2].

Линейная зависимость показателей ЭЗВД и циркадианного ритма АД имела место у больных обеих групп. Закономерно, что больные с недостаточной степенью снижения ночного АД характеризовались более низкими средними значениями ЭЗВД, чем больные с сохраненным суточным ритмом АД. Поскольку эндотелий участвует в регуляции

сосудистого тонуса, нарушение циркадианного ритма АД на фоне дисфункции эндотелия может быть результатом стойкого повышения периферического сопротивления и значений АД [2].

Выявленные корреляции СКФ у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа при отсутствии таковых у больных без НУО отражают начальные проявления дисфункции почек у этих лиц именно за счет нарушений в сфере углеводного обмена. При этом важно отметить наличие тесной обратной корреляционной зависимости СКФ от длительности СД 2-го типа ($r = -0,7$; $p < 0,047$), составлявшей 2–6 лет в когорте лиц молодого и среднего возраста, а также корреляции СКФ и ЭЗВД с ОТ (соответственно $r = -0,33$ и $-0,28$; $p < 0,05$), являющейся клиническим маркером инсулинорезистентности. В то же время у больных АГ без НУО показатель СКФ не коррелировал с изученными гемодинамическими и метаболическими параметрами. Полученные данные согласуются с мнением ряда авторов о ведущей роли НУО в дисфункции почек при сочетании АГ и СД 2-го типа даже на ранних стадиях заболевания [3]. Одновременно возрастает значимость нарушений функции почек в качестве фактора риска кардиоваскулярных осложнений [4].

Результаты проведенного нами многофакторного анализа подтвердили взаимосвязи СКФ с показателем САД-день и длительностью СД 2-го типа с высокой степенью достоверности, объясняя 84,0 % изменчивости этого параметра при включении в модель также индекса времени САД-24. На наш взгляд, полученные данные подтверждают необходимость многофакторного контроля у подобных коморбидных больных, идеология которого возникла после публикации результатов исследования STENO-2 [12].

Факт существования гемодинамического контроля наряду с гликемическим как для макро-, так и для микроангиопатий доказан еще в исследовании UKPDS [15]. Однако контроль углеводного обмена существенно снижал риск развития макрососудистых событий только в долгосрочной перспективе, что было установлено в продленной фазе UKPDS через 10 лет после окончания исследования [12]. В то же время тщательный контроль АД у больных СД 2-го типа не менее важен, чем контроль гликемии, причем уже в ближайшем периоде наблюдения за больными [14], что согласуется с полученными нами результатами.

Выявленная обратная корреляция ОТ ($r = -0,28$; $p < 0,05$), ХС ЛПНП ($r = -0,43$; $p < 0,001$) и ТГ ($r = -0,35$; $p < 0,01$) с показателем СКФ отражает возможную связь ожирения с его метаболическими нарушениями, что обсуждается в исследовании

М. В. Шестаковой и соавторов [9]. Однако в указанной работе выявлена связь изменения внутрисердечной гемодинамики (гиперфильтрации) с ИМТ у лиц старшей возрастной группы. Авторы предполагают реализацию неблагоприятного влияния ожирения на функцию почек не только через НУО и гемодинамические механизмы, но и через иные факторы, ассоциированные с ожирением.

Таким образом, полученные результаты подтвердили данные о неблагоприятном течении АГ на фоне СД 2-го типа у больных молодого и среднего возраста даже при относительно коротком стаже СД 2-го типа. Высокий риск ассоциации АГ с СД 2-го типа диктует необходимость агрессивного контроля всех сопутствующих факторов риска как с помощью изменения образа жизни, так и фармакологической коррекции [7, 11]. Важность этого положения трудно переоценить, принимая во внимание длительный период «скрытых» нарушений углеводного обмена до клинической манифестации СД 2-го типа, нередко уже в сочетании с макро- и микроангиопатиями.

Полученные нами данные вносят свой вклад в дискуссию о месте СД 2-го типа в структуре сердечно-сосудистого континуума [14]. Мы солидарны с мнением N. Sattar (2013), что СД может рассматриваться как эквивалент сердечно-сосудистых заболеваний при кластеризации следующих характеристик: длительности СД, отсутствии гликемического контроля и терапии статинами, наличия сопутствующих сосудистых заболеваний, а также болезни почек.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г. Проблема гиперфильтрации в клинической практике. Клиническая нефрология. 2009;1:29–40. [Arutyunov GP, Oganezova LG. Hyperfiltration problem in clinical practice. Clinical Nephrology. 2009;1:29–40. In Russian].
2. Касаткина С. Г., Касаткин С. Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Фундаментальные исследования. 2011;7:248–252. [Kasatkina SG, Kasatkin SN. Endothelial dysfunction importance in type 2 diabetes patients. Fundamentalnye Issledovaniya = Basic Research. 2011;7:248–252. In Russian].
3. Маслова О. В., Сунцов Ю. И., Казаков И. В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011;3:6–10. [Maslova OV, Suntsov IV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes and microvascular complications. Sakharny Diabet = Diabetes. 2011;3:6–10. In Russian].
4. Ребров А. П., Карпова О. Г., Гайдукова И. З. Взаимосвязь скорости клубочковой фильтрации и факторов кардиоваску-

лярного риска у больных псориатическим артритом. Фундаментальные исследования. 2013;9(1):117–121. [Rebrov AP, Karpov OG, Gaidukova IZ. Relationship of glomerular filtration speed and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Fundamentalnye Issledovaniya = Basic Research*. 2013;9(1):117–121. In Russian].

5. Суплотова Л. А., Бельчикова Л. Н., Рожнова Н. А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте. Сахарный диабет. 2012;1:11–13. [Suplotova LA, Belchikova LN, Rozhnova NA. Epidemiological aspects of type 2 diabetes with disease manifestation at young age. *Sakharny Diabet = Diabetes*. 2012;1:11–13. In Russian].

6. Хасанова Ю. В., Нелаева А. А., Галкина А. Б., Медведева И. В. Роль коагуляции и воспаления в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2012;1:31–34. [Hasanov YV, Nelaeva AA, Galkina AB, Medvedeva IV. Role of coagulation and inflammation in diabetic nephropathy development in diabetes type 2 patients. *Sakharny Diabet = Diabetes*. 2012;1:31–34. In Russian].

7. Шамхалова М. Ш. Всероссийский конгресс «Диабет и почка» 17–20 мая 2009. Сахарный диабет. 2009;2:92–93. [Shamkhalova MSh. Russian Congress “Diabetes and kidney” May 17–20, 2009. *Diabetes Mellitus*. 2009;2:92–93. In Russian].

8. Шварц В. В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):38–44. [Schwartz VV. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2009;55(1):38–44. In Russian].

9. Шестакова М. В., Крячкова А. А., Курумова К. О. Ожирение — фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2010;2:45–49. [Shestakova MV, Kryachkova AA, Kurumova KO. Obesity — a risk factor for renal disease in diabetes patients. *Sakharny Diabet = Diabetes*. 2010;2:45–49. In Russian].

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111–1115.

11. Dzau VJ, Antman AE, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850–2870.

12. Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;30(5):383–393.

13. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2009;73(3):411–418.

14. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56(4):686–695.

15. Turner R, Holman R, Stratton I. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J*. 1998;317. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>.

Информация об авторах:

Рухаткина Людмила Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России;

Яхонтов Давыд Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России;

Ахмерова Елена Викторовна — заведующая специализированным отделением городского эндокринологического центра ГБУЗ НСО «Городская поликлиника № 26».

Author information:

Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Emergency Medicine, Endocrinology and Professional Pathology, Faculty of Postgraduate Education and Occupational Training, Novosibirsk State Medical University;

Davyd A. Yakhontov, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Faculty of Postgraduate Education and Occupational Training, Novosibirsk State Medical University;

Elena V. Akhmerova, MD, Head, Specialized Department of the Municipal Endocrinology Center, Novosibirsk Region City Polyclinic № 26.

Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией

Н. В. Бородин, О. В. Лышова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

Контактная информация:

Бородин Николай Валерьевич,
ГБОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, Россия,
394036.
Тел.: +7(473)253-12-22.
Факс: +7(473)253-00-05.
E-mail: mail@vsmaburdenko.ru, foreign@vsmaburdenko.ru, ifme_dean@yahoo.com

Статья поступила в редакцию
01.09.14 и принята к печати 21.03.15.

Резюме

Цель исследования — изучить выявляемость удлиненных корригированных интервалов QT и JT (QTc и JTc) в цикле «сон-бодрствование», а также их взаимосвязь со степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна (СОАГС) у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** 24-часовое полифункциональное мониторирование выполняли у 59 пациентов-мужчин (средний возраст — $38,0 \pm 7,7$ года, индекс массы тела $33,8 \pm 5,4$ кг/м²) с повышенным уровнем офисного артериального давления, не получавших лекарственных препаратов. У всех пациентов были выявлены 2 и более фактора риска развития АГ, поражение органов-мишеней определялось у 12 (20%) больных. Интервал QTc считали удлиненным при достижении значений 450 мсек и более, автоматический анализ проводился по 8 каналам динамической электрокардиограммы. **Результаты.** СОАГС диагностировали у 40 (68%) пациентов, из них у 17 была выявлен СОАГС легкой степени [индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) от 5 до 14 в час], у остальных — средней и тяжелой степени (ИАГ от 18 до 97 в час). 19 (32%) пациентов без СОАГС составили группу сравнения (ИАГ менее 5 в час). Межгрупповые различия по средней частоте сердечных сокращений в изучаемые периоды времени отсутствовали. Установлены статистически значимые прямые корреляционные зависимости между длительностью интервалов QTc и JTc в периоды бодрствования, сна и ИАГ и гипоксемии. **Выводы.** У 58% пациентов с впервые выявленной АГ и СОАГС наблюдаются изменения процессов реполяризации в миокарде на протяжении всего цикла «сон-бодрствование», имеющие взаимосвязь с количеством эпизодов апноэ-гипопноэ и выраженностью гипоксемии в период сна.

Ключевые слова: удлиненный интервал QTc и JTc, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Бородин Н. В., Лышова О. В. Электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ во время сна и впервые выявленной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):301–308. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-301-308.

Electrocardiographic parameters of myocardial electrical instability in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and newly diagnosed arterial hypertension

N. V. Borodin, O. V. Lyshova

Voronezh State Medical University
named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding authors:

Nikolay V. Borodin,
Department of Internal Diseases, Voronezh
State Medical University named after
N. N. Burdenko, 10 Studencheskaya street,
Voronezh, 394036 Russia.
Tel: +7(473)253–12–22.
Fax: +7(473)253–00–05.
E-mail: mail@vsmaburdenko.ru, foreign@
vsmaburdenko.ru, ifme_dean@yahoo.com

Received 1 September 2014;
accepted 21 March 2015.

Abstract

Objective. To study the rate of long QTc and JTc intervals in sleep-wakefulness cycle, and also their relationship with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) in patients with newly diagnosed hypertension (HTN). **Design and methods.** 24-hour multifunctional monitoring was conducted in 59 male patients (age $38,0 \pm 7,7$ years old; body mass index $33,8 \pm 5,4$ kg/m²) with elevated office blood pressure, who did not receive any medications. All patients had two or more risk factors of HTN. Organ damage was identified in 12 (20%) patients. The long QTc interval was defined as 450 msec or more, automatic analysis was performed using 8-lead dynamic ECG. **Results.** OSA was diagnosed in 40 (68%) patients: 17 patients had mild sleep apnea (apnea-hypopnea index, AHI, from 5 to 14 episodes per hour), the rest of the patients had moderate and severe OSA (AHI from 18 to 97 episodes per hour). Nineteen (32%) patients without OSA were included in the comparison group (AHI less than 5 episodes per hour). There was no differences in average heart rate during assessed time periods between the groups. There was a direct positive correlation between duration of QTc and JTc calculated separately for periods of wakefulness, sleep and AHI and hypoxemia index. **Conclusions.** More than 50% of patients with newly diagnosed AH and OSA without associated cardiovascular diseases demonstrate changes in myocardial repolarization throughout sleep-wakefulness cycle. These changes are associated with the number of apneas/hypopneas and the severity of hypoxemia during sleep.

Key words: long QTc and JTc intervals, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, hypertension.

For citation: Borodin NV, Lyshova OV. Electrocardiographic parameters of myocardial electrical instability in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and newly diagnosed hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):301–308. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-301-308.

Введение

В современном обществе наблюдается значительная распространенность артериальной гипертензии (АГ). По данным отечественных исследований, АГ встречается примерно у 40% взрослого населения. В некоторых регионах распространенность АГ среди мужчин достигает 47%, тогда как среди женщин — 40% [1]. Вместе с тем синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) в общей популяции выявляется у 3–7% мужчин и 2–5% женщин; более 50% — пациенты с кардиоваскулярной патологией [2]. У 30–40% больных АГ обнаруживаются нарушения дыхания во сне, при этом в преобладающем большинстве случаев — у мужчин. Наблюдается и обратная зависимость — у 35–80% обследуемых с СОАГС отмечается АГ [3].

Интерmittирующая гипоксия при СОАГС и гипертрофия миокарда левого желудочка при АГ считаются общепризнанными факторами риска, приводящими к развитию электрической нестабильности миокарда [4, 5]. Поскольку СОАГС и АГ чаще встречаются среди мужчин, есть основания предполагать, что последние в большей степени подвержены риску развития электрической нестабильности миокарда [6].

Электрическая нестабильность миокарда отражает изменения электрофизических свойств кардиомиоцитов, клинически проявляется нарушениями сердечного ритма и проводимости, в том числе прогностически неблагоприятными. В основе ее развития лежит стереотипный ответ сердца на воздействие различных патогенных факторов [7].

В последние десятилетия активно изучаются неинвазивные электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда, среди которых особое место отводится увеличению длительности интервалов QT и JT. Согласно недавно опубликованным данным, скорректированный интервал QT (QTc) может являться независимым фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у взрослых, не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Цель исследования — изучить выявляемость удлиненных скорректированных интервалов QT и JT (QTc и JTc) в цикле «сон-бодрствование», а также их взаимосвязь со степенью тяжести СОАГС у пациентов с впервые выявленной АГ.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе поликлиники и терапевтического отделения госпиталя ФКУЗ

«Медико-санитарная часть МВД России по Воронежской области». Критерии включения в исследование: мужчины с повышенным уровнем офисного артериального давления (уровень артериального давления, АД, 140 и 90 мм рт. ст. и более), задокументированным впервые при очередной ежегодной диспансеризации. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования. Критерии исключения из исследования — наличие сочетанных с АГ кардиоваскулярных заболеваний (ассоциированных клинических состояний), прием лекарственных препаратов (антиаритмических, антигипертензивных, антигистаминных, психотропных препаратов и антибиотиков).

Всем пациентам проводили рутинное клинико-лабораторное и инструментальное обследование [1], а также тестирование с применением батареи тестов, включающей анкету скрининговой диагностики синдрома апноэ во сне, балльную оценку субъективных характеристик сна [9], Эпвортскую шкалу дневной сонливости [10].

Дополнительно выполняли суточное полифункциональное исследование с кардиореспираторным мониторингом во время сна на портативном программно-аппаратном комплексе «Кардиотехника-07-АД-3/12 Р» (ЗАО «ИНКАРТ», Россия). Регистровали 12 отведений электрокардиограммы (ЭКГ), АД (по тонам Короткова и осциллометрическому методу), интегральную реопневмограмму (с ЭКГ электродов) и актограмму, а на протяжении сна — спирограмму и насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2). Датчик для регистрации потока воздуха на уровне носа и портативный пульсоксиметр пациенты накладывали самостоятельно, после предварительного инструктажа. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось в автоматическом режиме с 15-минутными интервалами в период с 07:00 до 23:00 и с 30-минутными интервалами — с 23:00 до 07:00. К нормальным значениям относили уровни АД: днем — менее 140 и 90 мм рт. ст., ночью — 120 и 80 мм рт. ст. и менее. Полифункциональную мониторограмму разделяли на периоды бодрствования и сна, начало и окончание которых определяли объективно с учетом характера сигналов, записанных синхронно с датчиков актограммы, реопневмограммы и ЭКГ [11]. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения «KT Result 3», версия 3.4.206.

По динамической ЭКГ анализировали следующие показатели: ритм сердца, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 минуту в периоды бодрствования и сна, наджелудочковую эктопическую активность применительно к норме

по Тихоненко В. М. (1996), градицию желудочковых аритмий по Ryan M. (1975), нарушения проводимости сердца, среднесуточную, минимальную и максимальную длительность интервалов QT, JT и QTc, JTc (интервал QT и JT, отнесенный к корню квадратному из среднего интервала RR). Интервал QTc считали удлинённым в тех случаях, когда его значения достигали 450 мсек и более. Анализ длительности интервалов QT и JT проводили в автоматическом режиме по 8 отведениям ЭКГ (II, III, V₁–V₆).

При анализе результатов кардиореспираторного мониторингирования во время сна учитывали следующие показатели: общую продолжительность сна; продолжительность, количество и тип эпизодов апноэ и гипопноэ (длительностью 10 секунд и более); индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ); SpO₂ — минимальное, среднее и максимальное значение сатурации крови кислородом; индекс гипоксемии (ИГ). ИГ рассчитывался как среднее число эпизодов десатурации на 3,5 % и более в час (за время сна, пригодное для анализа SpO₂). СОАГС легкой степени диагностировали при ИАГ от 5 до 14 эпизодов в час сна, средней степени — при ИАГ от 15 до 29 эпизодов в час сна и тяжелой степени — при ИАГ 30 и более эпизодов в час сна.

В исследование вошли 59 пациентов в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст — $38,0 \pm 7,7$ года) с индексом массы тела (ИМТ) от 24,7 до 50,5 кг/м² ($33,8 \pm 5,4$ кг/м²). Из них СОАГС диагностирован у 40 пациентов (68 %). Во всех случаях отмечалось два и более фактора риска развития АГ. Их частота выявления была следующей: дислипидемия встречалась в 83 % случаев, абдоминальное ожирение — в 81 %, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний выявлен у 73 % обследуемых, курение — у 54 %, гипергликемия натощак — у 12 %, а у 3 % пациентов возраст был 55 лет и старше. Поражение органов-мишеней выявлено у 12 (20 %) пациентов, из них поражение сердца — у 9 (средний индекс массы миокарда левого желудочка $139,4 \pm 19,1$ г/м²); поражение почек — у трех (средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации — $57,0 \pm 1,0$ мл/мин/1,73 м² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statgraphics Plus 5.0. Для описания полученных данных использовали методы непараметрической статистики: определяли медиану (Me), 25 и 75 процентиля (P₂₅, P₇₅). Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$ по критерию Манна-Уитни. Силу статистической связи между

признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты

В исследованной выборке все пациенты (n = 59) жаловались на храп, в то время как остановки дыхания во сне отмечали только 12 (20 %) из них, дневную сонливость после приема пищи или в ослабленном состоянии — 38 (64 %), утренние головные боли — 43 (73 %). Колебания суммарного балла по анкете скрининговой диагностики синдрома апноэ во сне наблюдались в пределах от 0 до 14 баллов, среднее значение — $5,7 \pm 2,4$ балла.

Субъективные нарушения сна, выявленные среди пациентов, включали длительное и очень длительное время засыпания — 36 (51 %), частые и очень частые ночные пробуждения — 51 (86 %), плохое и очень плохое качество сна — 29 (49 %), множественные и тревожные сновидения — 47 (80 %), плохое и очень плохое качество утреннего пробуждения — 54 (92 %). Суммарный балл, вычисленный по анкете субъективных характеристик сна, колебался в пределах от 12 до 24 баллов, среднее значение — $18,6 \pm 2,2$ баллов.

Результаты тестирования по Эпвортской шкале показали, что дневную сонливость опрошенные испытывали в следующих ситуациях: во второй половине дня во время отдыха — 38 (64 %); после приема пищи — 36 (61 %); при езде в транспорте в течение менее 1 часа в качестве пассажира — 27 (46 %); во время просмотра телевизионных передач — 23 (39 %); при чтении — 11 (19 %); в условиях остановки в автомобильной пробке — 8 (14 %); в условиях, не требующих активности, — 7 (12 %); при разговоре — 2 (3 %). Выраженная дневная сонливость отмечалась у 12 (20 %), избыточная — у 26 (44 %). Величина суммарного балла колебалась в пределах от 1 до 24, среднее значение — $8,4 \pm 5,3$ балла.

В зависимости от степени тяжести СОАГС исследуемая выборка была разделена на две группы: 1-ю составили 17 пациентов с легкой степенью СОАС, 2-ю — 23 со средней и тяжелой степенью. Пациенты со средней и тяжелой степенью СОАГС объединены в одну группу из-за небольшого числа участников с целью формирования сопоставимых по численности групп. Группу сравнения составили 19 пациентов без СОАГС (ИАГ менее 5 в час сна).

Подробная характеристика обследованных представлена в таблице 1. По возрасту, ИМТ и продолжительности сна анализируемые группы и группа сравнения статистически не различались, хотя во 2-й группе отмечалась тенденция к более высоким значениям ИМТ и сравнительно

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатели	Группа сравнения, n = 19	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 23
Возраст, годы	35 30–42	38 34–41	40 35–46
ИМТ, кг/м ²	31 29–35	32 30–37	38 32–40
Сон, часы	7,4 7,1–7,9	7,4 6,7–8,1	8,1 7,1–9,2
ИАГ, число эпизодов в час сна	1 0–3	8 6–9	48 24–66
ИГ, число эпизодов в час сна	0 0–9	2 1–8	27 12–55
Минимальная SpO ₂ , %	87,2 83,8–89,1	85,4 83,2–86,8	77,7 62,6–81,3

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ; ИГ — индекс гипоксемии. Результаты представлены в виде медианы (Me) и процентилей (P₂₅–P₇₅).

Таблица 2

СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА СРЕДНЕЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛОВ QT/JT И QTc/JTc У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Показатели	Группа сравнения, n = 19	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 23
СУТКИ			
ЧСС, уд/мин	75 68–84	78 75–83	82 78–88
QT, мсек	370 357–396	380 360–401	373 360–387
QTc, мсек	402 388–414	418* 408–427	413 405–444
JT, мсек	278 264–300	281 272–308	280 262–295
JTc, мсек	295 284–314	311* 303–327	312** 297–338
ПЕРИОД БОДРСТВОВАНИЯ			
ЧСС, уд/мин	81 73–88	85 82–89	90 87–94
QTc, мсек	402 390–417	417* 406–427	418** 406–442
JTc, мсек	296 288–313	308* 300–324	314** 297–338
ПЕРИОД СНА			
ЧСС, уд/мин	61 57–67	64 60–71	69 67–73
QTc, мсек	401 387–414	422* 410–430	419** 406–442
JTc, мсек	295 290–316	313* 302–332	311** 299–335

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; * p < 0,05 значимость различий между группой сравнения и 1-й группой; ** p < 0,01 — значимость различий между группой сравнения и 2-й группой. Результаты представлены в виде медианы (Me) и процентилей (P₂₅–P₇₅).

большей продолжительности сна. Межгрупповые различия обусловлены степенью тяжести СОАГС (табл. 1). Так, в 1-й группе ($n = 17$) колебания ИАГ составили от 5 до 14 эпизодов в час сна, ИГ — от 0 до 40 в час сна, минимальные значения SpO_2 — от 77,2 до 92,5%. Во 2-й группе ($n = 23$) колебания ИАГ составили от 18 до 97 эпизодов в час сна, ИГ — от 0 до 85 в час сна, минимальные значения SpO_2 — от 50 до 89,6%.

По данным СМАД существенных межгрупповых различий не отмечалось. В целом уровни АД достигали патологических значений у 41 (69%) пациента, в то время как у 18 (30%) диагностировали оптимальное ($n = 2$), нормальное ($n = 7$) и высокое нормальное АД ($n = 9$). Среднесуточный уровень АД составил: днем — $144,0 \pm 18,5$ и $82,9 \pm 10,9$ мм рт. ст.; ночью — $130,8 \pm 18,4$ и $69,6 \pm 11,9$ мм рт. ст. Адекватное снижение АД во время сна наблюдалось у 12 (20%) пациентов, у остальных имели место следующие нарушения: недостаточное снижение АД (37%), избыточное снижение АД (31%) и повышение АД во время сна (12%).

По данным динамической ЭКГ у всех обследованных регистрировался синусовый ритм. Средние значения ЧСС в анализируемых группах статистически не различались, хотя во 2-й группе по сравнению с остальными отмечалась тенденция к более высоким показателям (табл. 2).

Число пациентов, у которых регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости в сочетании с СОАГС и без СОАГС соответственно, оказалось примерно одинаковым. Так, желудочковая эктопическая активность наблюдалась у 19 (48%) и 9 (47%) пациентов соответственно, наджелудочковая эктопическая активность — у 9 (23%) и 3 (16%), атриовентрикулярная блокада 2 степени Мобитц 1 — у 3 (8%) и 1 (5%), синоатриальная блокада — только у 3 больных СОАГС (8%).

Преобладали желудочковые экстрасистолы I градации — 82% случаев. В остальных случаях отмечалась желудочковая экстрасистолия III (11%), II и IVB градации (по 3,5%). Наджелудочковая эктопическая активность, характерная и нехарактерная для здоровых лиц, наблюдалась у 46 (78%) и 12 (20%) пациентов соответственно. Продолжительность пауз за счет синоатриальной и атриовентрикулярной блокады составляла от 2,0 до 4,4 секунд.

Удлинение интервала QTc отмечалось у 23 (58%) пациентов 1-й и 2-й группы и у 5 (26%) в группе сравнения. Его значения достигали и превышали должное (450 мсек) на протяжении более 50% анализируемого времени только у 7 (18%) пациентов с СОАГС. В остальных случаях этот признак наблюдался до 50% анализируемого времени.

При сравнении длительности интервалов QT и JT, рассчитанных за весь период исследования, статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено (табл. 2). Однако продолжительность интервалов QTc в 1-й группе и JTc в 1-й и 2-й группе оказалась более длительной по сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения. Усредненные значения длительности интервалов QTc и JTc, рассчитанные отдельно за периоды бодрствования и сна, также были выше у больных СОАГС, по сравнению с группой сравнения. Во всех случаях различия достигали уровня статистической значимости ($p < 0,05$ для 1-й и $p < 0,01$ для 2-й группы).

По данным корреляционного анализа установлено наличие статистически значимой взаимосвязи между длительностью средних значений QTc, JTc и ИАГ не только в период сна ($r = 0,42$ и $r = 0,35$), но и в период бодрствования ($r = 0,46$ и $r = 0,38$), $p < 0,01$ во всех случаях. Также с изучаемыми показателями коррелировал ИГ, хотя сила статистической связи была несколько меньше: $r = 0,36$ и $r = 0,31$ для QTc и JTc в период бодрствования ($p < 0,01$); $r = 0,34$ и $r = 0,26$ для QTc и JTc в период сна ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно); $r = 0,31$ для JTc за все время наблюдения ($p < 0,05$).

Обсуждение

Объектом настоящего исследования послужили 59 мужчин трудоспособного возраста с впервые выявленной АГ по данным офисного измерения АД. Однако с учетом результатов СМАД наличие АГ и высокого нормального АД было подтверждено только у 50 (85%) из них. Вместе с тем у всех обследованных были выявлены два и более фактора риска развития АГ, среди которых доминировали абдоминальное ожирение, дислипидемия и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Поражение органов-мишеней диагностировано у 12 (20%) пациентов, СОАГС — у 40 (68%), удлинение интервалов QTc и JTc до 450 мсек и более — у 28 (48%), желудочковые экстрасистолы высоких градаций — у 4 (7%).

Среди пациентов с СОАГС определялись более длительные по сравнению с группой контроля интервалы QTc и JTc не только в период сна, но и в период бодрствования. При этом обращено внимание на следующий факт: для средних значений ЧСС установлена тенденция к сравнительно более высоким значениям (в пределах нормальных значений). В большей степени это замечание относится к больным СОАГС с ИАГ более 15 эпизодов в час сна и выраженной ночной гипоксией. В настоящем исследовании доказано наличие взаимосвязи

между ИГ и длительностью интервалов QTc и JTc. Ранее сообщалось о наличии корреляции ($r = 0,22$; $p < 0,01$) между дисперсией QTc и индексом десатурации [12].

Длительность интервалов QTc и JTc положительно коррелирует с ИАГ, отражающим степень тяжести СОАГС, что согласуется с ранее опубликованными данными [12, 13]. На процессы реполяризации в миокарде определенное влияние могут оказывать повышенное АД и гипертрофия миокарда левого желудочка [14], абдоминальное ожирение [15], коронарный атеросклероз [7]. Сочетанное влияние СОАГС и АГ остается недостаточно изученным. Возможно, это связано с техническими сложностями, поскольку требуется одновременное проведение полисомнографии и холтеровского мониторинга.

В заключение, необходимо обратить внимание на некоторые ограничения настоящего исследования. Во-первых, число пациентов в изучаемой выборке, представленной лицами мужского пола, было небольшим. Во-вторых, не исследовались показатели электролитного (уровень калия, кальция, магния) и гормонального обмена (уровень тестостерона и его активных метаболитов).

Выводы

1. По данным 24-часового мониторинга ЭКГ в 12 отведениях, проведенного у мужчин с впервые выявленной АГ, удлинение скорректированных интервалов QT и JT до 450 мсек и более выявляется у 58% больных СОАГС и у 26% без СОАГС. При этом значимые различия по суточной динамике ЧСС отсутствуют.

2. С увеличением ИАГ, характеризующего степень тяжести СОАГС, увеличивается продолжительность скорректированных интервалов QT и JT на протяжении периодов сна ($r = 0,42$ и $r = 0,35$) и бодрствования ($r = 0,46$ и $r = 0,38$).

3. С возрастанием ИГ в период сна увеличивается продолжительность скорректированных интервалов QT и JT на протяжении периодов сна ($r = 0,42$ и $r = 0,35$) и бодрствования ($r = 0,46$ и $r = 0,38$).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. 64 с. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhemakova JuV. Diagnosis and treatment of the arterial hypertension. Clinical guidelines. Moscow, 2013. 64 p. In Russian].

2. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol.* 2011;46:1–42. doi: 10.1159/000327660.

3. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41 (3):523–38. doi: 10.1183/09031936.00226711.

4. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(12):679–88. doi: 10.1038/nrcardio.2012.141.

5. Gillis AM., Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1991;14 (4):346–50.

6. Осипова И. В., Антропова О. Н., Шахматова К. И., Кондаков В. Д. Электрическая нестабильность миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и профессиональным стрессом. *Российский кардиологический журнал.* 2014;8 (112):73–77. [Osipova IV, Antropova ON, Shakhmatova KI, Kondakov VD. Electrical instability of myocardium in young men with arterial hypertension and occupational stress. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014;8 (112):73–77. In Russian].

7. Гришаев С. Л. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал.* 2003;2:13. [Grishaev SL. Electrical instability of the myocardium in patients with coronary heart disease. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Medical Journal.* 2003;2:13. In Russian].

8. Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64 (20):2111–9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.039.

9. Вейн А. М. Диагностика расстройств дыхания во сне. В кн.: Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М. Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002. С. 127–138. [Vein AM. Diagnosis of disorders of breathing during sleep. In: Vein AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. Sleep apnea syndrome and other respiratory disorders associated with sleep: clinical features, diagnosis, treatment. Moscow; 2002. P. 127–138. In Russian].

10. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale. *Chest.* 1993;103 (1):30–36.

11. Лышова О. В., Провоторов В. М. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм). СПб.: Инкарт; 2006. 271 с. [Lyshova OV, Provotorov VM. External respiration and heart rhythm (atlas of dynamic rheopneumograms and electrocardiograms). St Petersburg: Inkart; 2006. 271 p. In Russian].

12. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, Ozkurt S, Kiliç M, Fisekci F et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25(4):677–81.

13. Çiçek D, Lakadamyali H, Gokay S, Sapmaz I, Muderrisoglu H. Effect of obstructive sleep apnea on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients. *Am J Med Sci.* 2012;344 (3):180–5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318239a67f.

14. Sani IM, Solomon DS, Imhogene OA, Ahmad AM, Bala GS. QT dispersion in adult hypertensives. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(4):631–6.

15. Сапожникова И. Е., Тарловская Е. И., Тарловский А. К., Соболев А. А. Дисперсия интервалов Q-T и J-T у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими

нарушениями в рамках инсулинорезистентного синдрома. Вестник аритмологии. 2001;24:22–26. [Sapozhnikova IE, Tarlovskaya EI, Tarlovskii AK, Sobolev AA. QT- and JT-interval dispersion in patients with arterial hypertension associated with disorders in of insulin-resistance syndrome. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2001;24:22–26. In Russian].

Контактная информация:

Бородин Николай Валериевич — очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России;

Лышова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежская ГМА им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Information about authors:

Nikolay V. Borodin, MD, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy;

Olga V. Lyshova, MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy.

Конкор® АМ

Бисопролол + Амлодипин



Синергизм
усилий
в борьбе
с артериальной
гипертензией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией^{1*}
- 24-часовое действие при хорошем профиле переносимости¹
- Кардиопротекция за счет контроля АД и ЧСС с высокой степенью эффективности¹⁻⁴
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)²

1. Rana R and Patil A. Indian Practitioner 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. Drugs 2006;66:133-144.

* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

Сокращенная информация по назначению.

Торговое название: Конкор® АМ

МНН или группировочное название: бисопролол + амлодипин.

Лекарственная форма: таблетки.

Показания. Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

Противопоказания. По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

Побочное действие. По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

С осторожностью. ХСН (в т.ч. III-IV функционального класса), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Рег. уд. МЗ РФ ЛП-001137. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Дата выхода рекламы: сентябрь 2015.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во время сна

А. Н. Куликов, А. Н. Кучмин, А. А. Казаченко,
Д. А. Галактионов, Е. П. Уманская

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

Контактная информация:

Галактионов Денис Александрович,
кафедра пропедевтики внутренних
болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им.
С. М. Кирова» Минобороны России,
Загородный пр., д. 47, лит. А, Санкт-
Петербург, Россия, 190013.
Тел.: +7(812)495-72-33.
E-mail: pvvmeda@mail.ru

Статья поступила в редакцию
09.04.15 и принята к печати 18.04.15.

Резюме

Актуальность. Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и нарушения дыхания во время сна встречаются у каждого десятого обследованного. Более того, среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы обструктивное апноэ во время сна диагностируется у каждого второго больного. Однако на практике правильный диагноз выставляется только 10–20 % пациентов с СОАС. Всё это происходит потому, что СОАС, не имея патогномоничных и специфических симптомов, часто протекает под маской кардиоваскулярных заболеваний и длительное время остается нераспознанным. **Цель работы** — на примере клинических случаев показать влияние СОАС на течение основных заболеваний, наиболее часто встречающихся в практике кардиолога. **Содержание работы.** Рассмотрены случаи клинического течения СОАС под масками артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца. **Заключение.** Каждый практикующий терапевт должен помнить о СОАС, при малейшем подозрении на наличие у пациента расстройств сна вести целенаправленные расспросы в этом направлении и своевременно диагностировать этот синдром. Своевременное адекватное лечение среднетяжелых и тяжелых форм СОАС в дополнение к традиционным методам лечения позволяет улучшить клиническое течение кардиологических заболеваний у данной категории пациентов. Существует множество методов лечения СОАС: CPAP-терапия, хирургические пособия (увулопластика, септопластика), игра на диджериду, введение ботулотоксина в нёбные дужки пациентов, вживление электродов в область грудной клетки и верхних дыхательных путей и прочее. CPAP-терапия на сегодня — самый эффективный метод лечения СОАС, однако влияние на прогноз кардиоваскулярной патологии при длительном ее применении остается до конца неясным и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, нарушения дыхания во время сна, кардиоваскулярная патология, CPAP-терапия.

Для цитирования: Куликов А. Н., Кучмин А. Н., Казаченко А. А., Галактионов Д. А., Уманская Е. П. Кардиологические маски синдрома обструктивного апноэ во время сна. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):309–318. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-309-318.

The cardiologic masks of obstructive sleep apnea syndrome

A. N. Kulikov, A. N. Kuchmin, A. A. Kazachenko,
D. A. Galaktionov, E. P. Umanskaya

The Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Denis A. Galaktionov,
Department of Propaedeutics of Internal
Diseases, Military Medical Academy named
after S. M. Kirov, 47-A Zagorodny avenue,
St Petersburg, 190013 Russia.
Tel.: +7(812)495-72-33.
E-mail: pvvbmeda@mail.ru

Received 09 April 2015; accepted
18 April 2015.

Abstract

Background. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and respiratory disorders during sleep occur in every tenth patient. Moreover, sleep disorders are found in every second patient with cardiovascular diseases. In practice, however, it is diagnosed only in 10–20% patients with OSAS. This is due to the lack of specific symptoms; and, moreover, frequently OSAS has the guise of cardiovascular disease, hence it can remain misdiagnosed for a prolonged period of time. **Objective.** This work, based on case reports, demonstrates how OSAS may influence cardiovascular diseases. **Case reports.** This paper presents several clinical cases of OSAS masked by the following cardiovascular conditions: hypertension, chronic heart failure, cardiac arrhythmias and coronary heart disease. **Conclusions.** Practicing physicians should be aware of the possibility of OSAS and should ask the patient in detail in order to verify the diagnosis. Timely treatment of moderate and severe OSAS, in addition to traditional treatment, can improve the outcomes in these patients. There are different treatment approaches in obstructive sleep apnea, such as CPAP (continuous positive airway pressure) therapy, surgical methods (uvuloplasty, septoplasty), didgeridoo playing, injections of botulinum toxin in palatine arch, implantation of electrodes in the chest area and the upper respiratory tract and other. CPAP is currently the most effective way of OSAS management, however, its impact on cardiovascular outcomes is still unclear and requires further research.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, sleep disorders, cardiovascular abnormality, continuous positive airways pressure.

For citation: Kulikov AN, Kuchmin AN, Kazachenko AA, Galaktionov DA, Umanskaya EP. The cardiologic masks of obstructive sleep apnea syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(3):309–318. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-309-318.

Введение

«Restful Sleep, Easy Breathing, Healthy Body» — именно таким слоганом в 2014 году был ознаменован Всемирный день сна, отмечаемый под эгидой Международной ассоциации сна каждую пятницу второй полной недели марта. Как видно из девиза, здоровый сон и свободное дыхание — путь к сбережению и укреплению здоровья.

Сон и многообразие его патологии издревле привлекали внимание ученых мужей, однако до второй половины XX века никто не связывал воедино сон

и дыхание, а храп считался признаком богатырского здоровья. Лишь в 60-х годах прошлого столетия появляются первые работы, посвященные нарушениям дыхания во сне. И только в 1975 году профессор Стенфордского университета Кристиан Жильмино, выступив с докладом на международной конференции по вопросам расстройств сна, заговорил о такой патологии, как синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) [1].

На сегодняшний день Американской академией медицины сна предложено четкое определение

СОАС, подразумевающее под собой состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды прекращения легочной вентиляции (апноэ/гипопноэ) во время сна, обусловленные периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, продолжительностью не менее 10 секунд, а также следующие за ним кратковременные эпизоды гипоксемии и бессознательные (регистрируемые на электроэнцефалограмме) пробуждения. В качестве критерия СОАС рассматриваются число обструктивных событий (апноэ, гипопноэ, пробуждения, связанные с дыханием) свыше 5 в час у пациентов, имеющих хотя бы один из следующих симптомов: непреднамеренные эпизоды засыпания, дневную сонливость, неосвежающий сон, усталость, одышку, громкий храп, остановки дыхания. При отсутствии жалоб диагностическим критерием является индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 15 эпизодов в час сна [2, 3].

По данным литературы, распространенность СОАС в мировой популяции составляет в среднем 5–7%, что сопоставимо с распространенностью бронхиальной астмы, при этом у пациентов кардиологических клиник встречаемость СОАС может достигать 60% [3, 22].

Согласно многочисленным исследованиям, в том числе таким проспективным, как Sleep Heart Health Study (SHHS) и Wisconsin Sleep Cohort (WSH), СОАС признается четко доказанным предиктором возникновения и утяжеления кардиоваскулярных и эндокринных заболеваний [4].

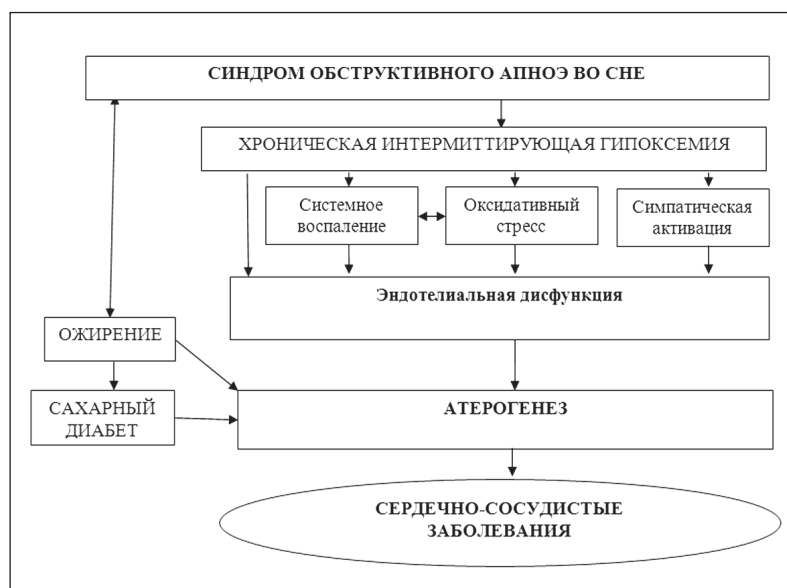
На сегодняшний день весь каскад патогенетических событий, происходящих в организме пациента, страдающего СОАС, рассматривается сквозь призму хронической интермиттирующей гипоксемии (ХИГ) [5]. ХИГ изменяет функцию хеморецепторов сонных артерий, индуцирует секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников, что в свою очередь приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду. Всё это в конечном итоге способно вызвать стабильную артериальную гипертензию (АГ) и другие поражения сердечно-сосудистой системы [6–8]. В ответ на ХИГ в организме значительно повышается уровень свободных радикалов кислорода с развитием оксидативного стресса. По мнению P. Lavie и соавторов (2009), оксидативный стресс при СОАС является причиной органических повреждений со стороны сердечно-сосудистой системы [9]. Оксидативный стресс ассоциирован у больных СОАС с нарушением

регуляции секреции эндотелиальной синтазой оксида азота и ингибированием репарации эндотелия. У больных СОАС при нормальном весе увеличение толщины комплекса «интима-медиа» коррелирует с появлением маркеров оксидативного стресса [10]. Кроме того, многочисленными исследованиями подтверждена связь ХИГ с развитием системного воспаления. Посредством активации факторов транскрипции, индуцированных гипоксией (HIF-1, семейный провоспалительный фактор), в крови повышается уровень провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов IL-6, IL-8, С-реактивного белка), что способствует генерации воспалительных изменений [11, 12]. Все перечисленные звенья патогенеза СОАС либо независимо, либо опосредованно через эндотелиальную дисфункцию являются ключевыми факторами атерогенеза [13]. По данным Savransky и соавторов (2007), ХИГ играет ключевую роль в развитии атеросклероза на модели грызунов, а по данным Tugmel и соавторов (2009), десатурация гемоглобина кислородом в результате СОАС — одна из основных причин атеросклероза коронарных артерий [5].

Нами уже упоминалось, что СОАС в большей степени подвержены лица с избыточной массой тела. Так, Peppard с соавторами доказали, что увеличение веса на 10 кг повышает риск СОАС в 6 раз. При этом имеются данные, что у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² и ИАГ ≥ 5 эпизодов в час сна риск повышения толерантности к глюкозе возрастает в 2 раза [14]. Исследование SHHS показало четкую ассоциацию СОАС и инсулинорезистентности, а работы M. S. Ip и соавторов (2002) доказали повышение распространенности сахарного диабета у лиц с умеренным и тяжелым СОАС (рис. 1) [3, 15].

В процессе изучения любого заболевания наступает момент, когда клиническая медицина, поняв этиологию и патогенетические процессы, разобравшись с методами диагностики, ставит перед собой задачу по поиску наиболее оптимального метода лечения. На сегодняшний день для среднетяжелых и тяжелых форм СОАС таковым методом является CPAP-терапия, введенная в практику австралийским ученым, профессором Сиднейского университета Колином Салливаном в 1981 году. CPAP — аббревиатура от английских слов Continuous Positive Airway Pressure. Фактически это одна из разновидностей неинвазивной вспомогательной вентиляции легких, которая в реаниматологии называется режимом с положительным давлением в конце выдоха [16].

Продолжаются поиски альтернативных методов лечения СОАС — от традиционных хирургических

Рисунок 1. Патогенез развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме обструктивного апноэ во время сна

пособий (увулопластика, септопластика) до довольно специфических, — например, игра на диджериду (полутораметровой деревянной «дудке» аборигенов Австралии), введение ботулотоксина в нёбные дужки пациентов, имплантация электродов в область грудной клетки и верхних дыхательных путей и тому подобное [17]. Тем не менее вот уже более 30 лет CPAP-терапия остается наиболее практичным и простым методом лечения СОАС.

Эффективность CPAP-терапии на сегодняшний день никем не подвергается сомнению. Уже после пробного сеанса пациенты отмечают улучшение качества жизни, повышение работоспособности. В отдаленной перспективе доказано положительное влияние CPAP-терапии на степень инсулинорезистентности (Barcelo и соавторы, 2008), нормализацию артериального давления (АД), снижение уровня гомоцистеина (независимый фактор риска ишемической болезни сердца), эндотелина-1, восстановление нормального уровня оксида азота [18, 19].

Тем не менее число лиц с недиагностированным СОАС остается крайне высоким, поскольку болезнь часто скрывается под масками различной кардиологической патологии, и практикующие кардиологи всегда должны помнить об этом.

Приведем несколько случаев, показывающих актуальность СОАС в практике терапевта и кардиолога.

Случай 1

Пациент Б. 37 лет поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России

с жалобами на частую головную боль на протяжении последних 6 месяцев. В поликлинике по месту жительства у пациента выявлено повышение уровня АД до 170/110 мм рт. ст., после обследования поставлен диагноз: гипертоническая болезнь I стадии, АГ 3-й степени. Рекомендован прием бисопролола 5 мг 1 раз в день, спустя 4 дня на фоне сохраняющейся АГ к плановой терапии добавлены амлодипин 10 мг/сут, валсартан 160 мг/сут. Между тем в течение месяца на фоне этого лечения показатели АД при самоконтроле сохранялись на уровне 160–170/105–110 мм рт. ст. Пациент направлен в клинику пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России для дальнейшего обследования и лечения. На момент поступления: АД 172/112 мм рт. ст., пульс 84 уд/мин. При тщательном сборе анамнеза установлено, что в течение 7–8 лет на фоне снижения физической активности (кабинетная работа) больной заметил постепенное нарастание массы тела. На протяжении последних 2 лет беспокоит храп и нарушение сна (5–6 пробуждений за ночь), сонливость в дневное время после адекватного ночного отдыха (8–9 часов), повышенная утомляемость.

С учетом жалоб и данных анамнеза пациенту назначено кардиореспираторное мониторирование (КРМ), в результате которого выявлен СОАС тяжелой степени (ИАГ — 79,6 эпизода в час сна). Также проведено суточное мониторирование АД, выявлено, что средние показатели систолического АД днем и ночью характерны для умеренной (2-й степени) АГ, диастолического АД днем и ночью — для тяжелой (3-й степени) АГ. Среди особенностей

суточного профиля АД — парадоксальное повышение систолического АД ночью, характерное для СОАС.

С учетом данных обследований проведен пробный курс СРАР-терапии (5 дней). Уже на 2-й день использования СРАР больной отметил улучшение сна, появление бодрости, повышение работоспособности. АД, не поддающееся до этого приему комбинированной терапии, стабилизировалось на уровне 143/94 мм рт. ст. на фоне приема одного антигипертензивного препарата (периндоприл 2,5 мг/сут). «У меня началась другая жизнь!» — такими словами отреагировал пациент на вопрос о своем состоянии через 2 месяца. А спустя еще один месяц при продолжающейся СРАР-терапии отмечено снижение АД до нормального уровня (рис. 2).

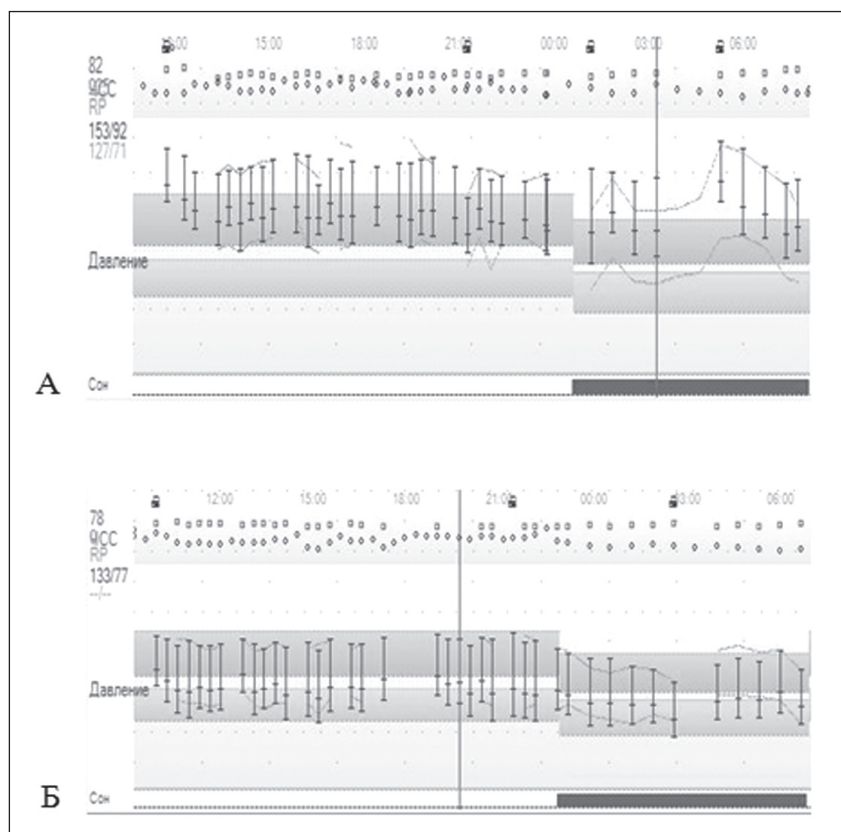
Случай 2

Мужчина 77 лет поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России с жалобами на одышку при физической нагрузке на уровне 2-го функционального класса (по NYHA), слабость, головную боль.

Из анамнеза известно, что более 10 лет отмечается постоянная форма фибрилляции предсердий. В течение последних 3 лет, на фоне адекватного приема антикоагулянтов (варфарин 5 мг, уровень МНО 2–2,8) и 5 мг бисопролола появились одышка при физической нагрузке, периферические отеки. За месяц до поступления при холтеровском мониторировании электрокардиограммы на фоне фибрилляции предсердий со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 45 уд/мин зарегистрировано 1400 пауз более 2 секунд, преимущественно в ночные часы (максимальная пауза > 7 секунд). Был отменен бисопролол, однако пациента стали беспокоить ощущения сердцебиений, при этом паузы в ночное время сохранялись. Врач поликлиники рекомендовал консультацию аритмолога для решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора. В клинике при тщательном опросе установлено, что мужчина около 5 лет испытывает повышенную утомляемость, связанную с дневной сонливостью, частые ночные пробуждения, громкий храп, из-за чего супруга вынуждена спать в другой комнате.

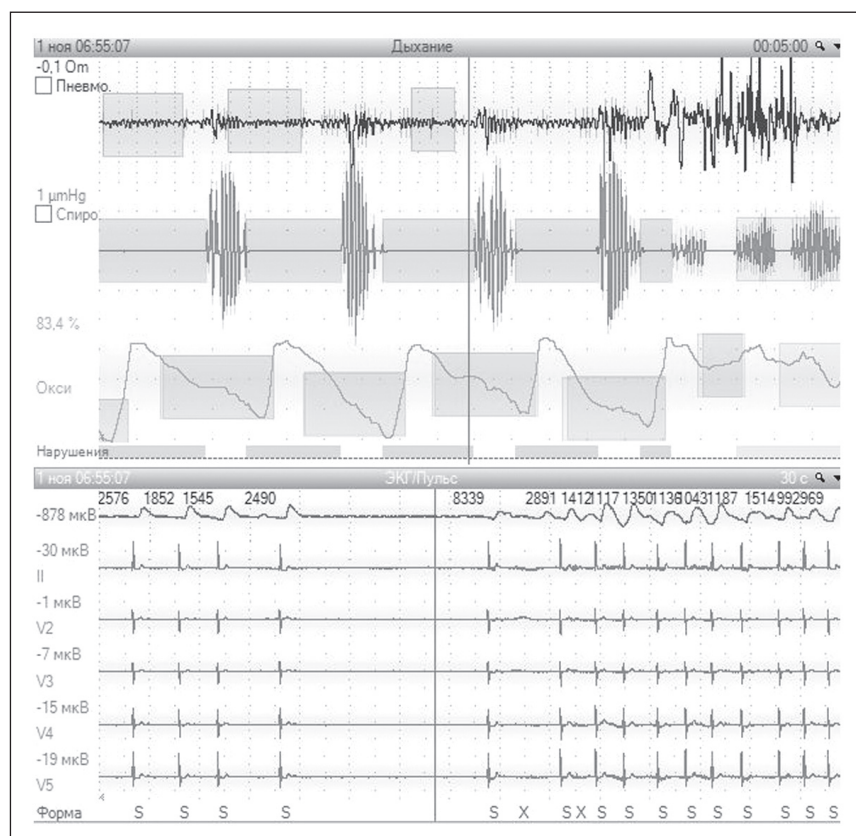
На момент поступления пациент принимал периндоприл 5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут,

Рисунок 2. Профиль артериального давления



Примечание: А — исходный, артериальная гипертензия 2–3 степени, недостаточное снижение диастолического и повышение систолического артериального давления ночью; Б — через 3 месяца на фоне лечения, нормотензия с адекватным снижением артериального давления ночью.

Рисунок 3. Пример паузы 8339 мс на фоне фибрилляции предсердий, ассоциированной с эпизодом апноэ



варфарин 5 мг/сут, фуросемид 20 мг 2–3 раза в неделю. При объективном обследовании обращали на себя внимание повышенная масса тела (ИМТ = 41 кг/м²), периферические отеки до средней трети голеней, смещение кнаружи левой и верхней границ сердца, некоторое повышение диастолического АД (138/94 мм рт. ст.).

При эхокардиографическом исследовании отмечалась дилатация левого желудочка, предсердий. Нарушений локальной и глобальной сократимости, признаков нагрузки на правый желудочек выявлено не было. При КРМ на фоне нормосистолической фибрилляции предсердий (средняя ЧСС — 79 уд/мин) зарегистрировано 367 пауз длительностью более 2 секунд (максимальная > 8 секунд) в ночные часы, совпадавшими с эпизодами апноэ-гипопноэ, преимущественно обструктивного характера (ИАГ — 71 в час) (рис. 3). В дополнение к назначенному ранее медикаментозному лечению была добавлена CPAP-терапия. На этом фоне пациент отметил улучшение качества сна, снижение дневной сонливости, повышение толерантности к физической нагрузке. При контрольном КРМ средняя ЧСС за сутки — 65 уд/мин, зарегистрировано только 2 паузы более 2 секунд (максимальная — 2156 мс), ИАГ снизился с 71 до 4,7 в час.

Случай 3

Мужчина 54 лет поступил с жалобами на одышку в покое, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что в течение последних 14 лет наблюдается постепенное увеличение массы тела, 5 лет назад стали беспокоить одышка при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, появилась дневная сонливость. С этого же времени пациент отмечает повышение АД до 178/114 мм рт. ст. В поликлинике по месту жительства назначена трехкомпонентная антигипертензивная терапия, однако достичь нормального уровня АД не удалось. За год до поступления в клинику пропелветики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России у больного диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Пациент госпитализирован в клинику в связи с прогрессированием сердечной недостаточности в виде резкого снижения толерантности к физической нагрузке, усиления выраженности отеков (до уровня коленных суставов), повышения массы тела на 10–12 кг, появления ночной пароксизмальной одышки (по типу сердечной астмы). Целенаправленный расспрос больного позволил выявить у него признаки расстройства сна (выраженная

дневная сонливость, ночные пробуждения из-за ощущений удушья). На момент поступления мужчина регулярно принимал периндоприл 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, метформин 1700 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут.

При физикальном осмотре обращали на себя внимание: резкое ожирение (ИМТ = 51,2 кг/м²), выраженный диффузный цианоз, периферические отеки нижних конечностей до верхней трети бедер, отечность нижней трети живота (отеки в виде «лимонной корки»), смещение кнаружи всех границ сердца, АД 184/110 мм рт. ст.; частота дыхания 25 в минуту, в нижних отделах легких влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы, SpO₂ в положении лежа 70 %, в положении сидя 84 %; нижний край печени выступает на 7 см из-под нижнего края реберной дуги, при пальпации эластичный, безболезненный.

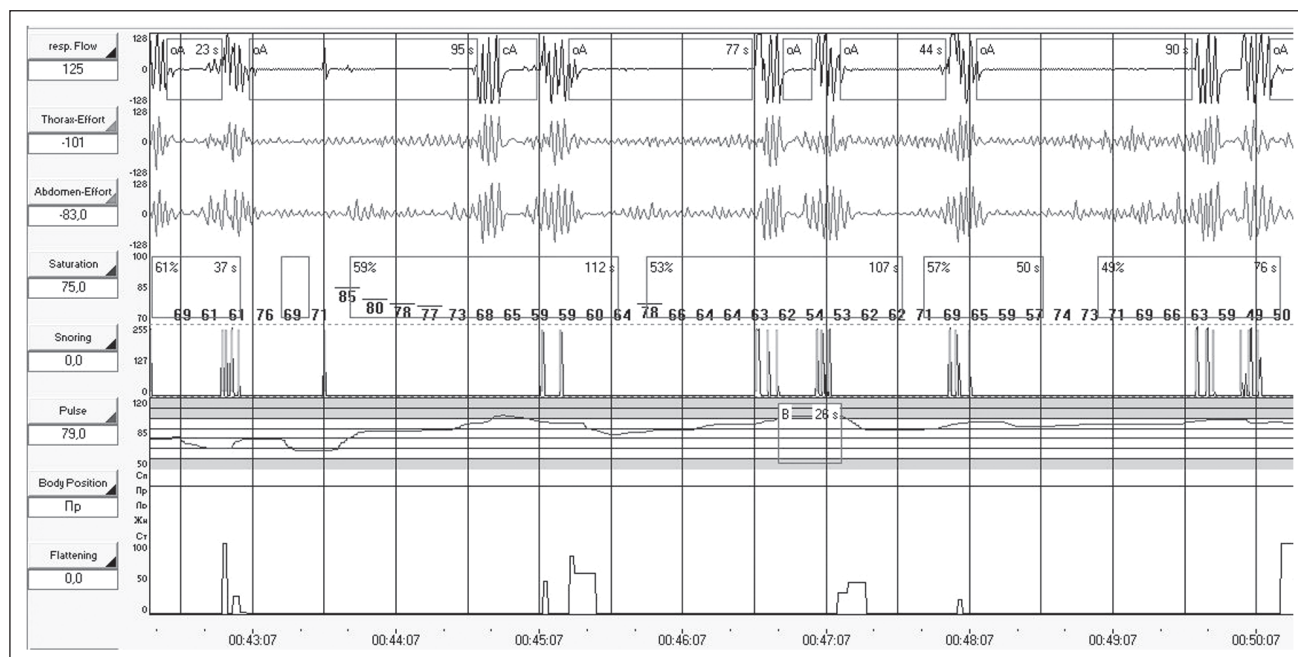
По данным лабораторных исследований определялась гипергликемия (уровень глюкозы 7,7 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 7,0 %), умеренный эритроцитоз и повышенное содержание гемоглобина, в остальном без особенностей. При эхокардиографии отмечалась дилатация всех камер сердца, более выраженная — правого желудочка с признаками его перегрузки (парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, легочная гипертензия 2-й степени), при этом нарушений глобальной и локальной сократимости левого желудочка, клапанной патологии выявлено

не было. В ходе комплексного обследования были исключены заболевания легких, тромбоэмболия легочной артерии. Для исключения ишемического генеза сердечной недостаточности выполнена стресс-эхокардиография с добутамином, тест отрицательный. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы синусовый ритм со средней ЧСС 64 уд/мин, значимых нарушений ритма и проводимости сердца выявлено не было.

Пациенту было выполнено респираторное мониторирование. Диагностирован СОАС тяжелой степени (ИАГ — 54 в час), ночная гипоксемия (средняя SpO₂ 74 %, максимальная 96 %, минимальная 54 %, эпизоды непрерывного снижения SpO₂ < 88 % до 69 минут). Пациенту в дополнение к медикаментозной терапии была начата неинвазивная вентиляция легких в режиме ViPAP в ночные часы, на этом фоне пациент отметил значительное улучшение общего самочувствия в виде нормализации сна, отсутствия дневной сонливости. Наблюдался стремительный регресс отекающего синдрома, стабилизация АД на уровне АГ 1-й степени, повышение толерантности к физической нагрузке. Средняя SpO₂ в ночные часы стабилизировалась на уровне 89–90 % (рис. 4).

После выписки пациент продолжил использовать ViPAP-прибор в дополнение к прежнему медикаментозному лечению. При контрольном обследовании через год состояние пациента оставалось стабильным, одышка на уровне 1-го функционального класса (по NYHA), жалоб на ночные пробуждения, дневную сонливость не было. Масса

Рисунок 4. Респираторное мониторирование, эпизоды обструктивного апноэ со снижением SpO₂ < 88 % более 5 минут



тела снизилась на 27 кг, кожные покровы приобрели розовый оттенок, периферические отеки не наблюдались, АД на уровне 136/85 мм рт. ст., застойных хрипов в легких, увеличения печени не отмечалось. Уровень гликированного гемоглобина 6,0%. При эхокардиографии наблюдалось уменьшение размеров правых камер сердца, исчезновение признаков нагрузки на правый желудочек.

Случай 4

Женщина 66 лет госпитализирована в клинику пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России по неотложным показаниям с жалобами на боль за грудиной сжимающего характера, одышку, возникающие в покое и при минимальной физической нагрузке, отеки ног, слабость, головокружение.

Известно, что у пациентки имеет место длительный анамнез ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа. На протяжении 7 лет наблюдается постепенное увеличение массы тела — ежегодно в среднем до 4–6 кг, общая прибавка за указанный период составила 33 кг (на момент осмотра ИМТ = 41,0 кг/м²). При активном расспросе выяснилось, что в течение последних 6 лет у больной появились нарушения сна (частые пробуждения от чувства нехватки воздуха), разбитость, дневная сонливость. Увеличилась частота возникновения приступов стенокардии, снизилась толерантность к физической нагрузке, за год до поступления в клинику пациентка перенесла инфаркт миокарда. В течение последних двух лет ухудшился контроль за гликемическим профилем, пациентка была переведена на инсулинотерапию (на момент поступления суточная доза составляла 40 ЕД).

При обследовании в биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышенный уровень общего холестерина (8,4 ммоль/л), липопротеинов низкой плотности (5,7 ммоль/л), С-реактивного белка (9 г/л), глюкозы (8,7 ммоль/л).

По данным эхокардиографии выявлены атеросклероз аорты, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, фиброз и гипокинезия задней стенки левого желудочка без нарушения глобальной сократимости. При ультразвуковом исследовании сосудов шеи выявлена субокклюзия левой внутренней сонной и стеноз правой внутренней сонной артерии до 70%.

Пациентке выполнена стресс-эхокардиография с добутамином, тест положительный. С учетом указаний на расстройства сна пациентке проведено КРМ, по данным которого подтвержден СОАС тяжелой степени (ИАГ — 86 уд/мин). Больной начат

подбор СРАР-терапии, рекомендовано проведение коронарографии в плановом порядке.

Обсуждение

Как видно из приведенных примеров, СОАС часто скрывается под масками различных кардиологических заболеваний. В первом случае представлен пациент с резистентной АГ на фоне четырехкомпонентной гипотензивной терапии. В итоге после диагностики и устранения у него обструктивных апноэ во сне мы наблюдали у больного нормализацию АД и его суточного профиля при лечении только одним антигипертензивным препаратом. Во втором примере СОАС скрывался под маской брадиаритмии с длительными паузами (более 8 секунд) в ночное время, ассоциированными с апноэ, которые разрешились уже после пробного курса СРАР-терапии. Более того, такие, казалось бы, всесторонне изученные состояния, как хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца, также могут прогрессировать на фоне наличия у пациентов тяжелого СОАС, а устранение его выступает важным фактором лечения таких больных.

Несмотря на быстрый и выраженный эффект от применения СРАР-терапии, отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований, доказывающих положительное влияние СРАР на прогноз кардиологических заболеваний, оставляет много вопросов и поводов для дальнейших дискуссий. Например, неясно, приведет ли длительная коррекция СОАС к стойкому снижению АД и уменьшению частоты различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12].

СОАС — распространенная патология у пациентов кардиологического профиля. Например, в рекомендациях Объединенного национального комитета (США) восьмого пересмотра (JNC8) среди известных причин вторичной АГ на первом месте указано именно апноэ во сне [21]. Среди лиц с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью СОАС встречается в 60% случаев [3, 22].

Между тем отсутствие специфических жалоб, недостаточное внимание врачей и самих пациентов к проблеме храпа, ночных пробуждений, приводят к гиподиагностике этого состояния. В результате возникающие патологические процессы принимают характер «порочного круга». Нераспознанный СОАС отягощает течение, казалось бы, основной патологии, снижая эффективность проводимой терапии. Нарушения сна, ночную одышку клиницисты часто расценивают как отрицательную динамику «основного» заболевания и назначают всё

более агрессивную терапию, забывая о СОАС. Тем не менее при активных расспросах, особенно у лиц с высоким риском нарушений дыхания во сне (ожирение, конституционально короткая толстая шея), удается проследить связь неспецифических симптомов СОАС (дневная сонливость, повышенная утомляемость, чувство разбитости) с развитием и прогрессированием кардиологических заболеваний.

Заключение

СОАС справедливо относят к болезням-«хамелеонам», о которых следует помнить каждому практикующему клиницисту.

«Здоровый сон — лучшее лекарство!» — так говорили врачи на заре медицинских открытий. Для людей с тяжелыми и среднетяжелыми формами СОАС этот постулат актуален и сегодня, в эпоху выдающихся достижений медицинской науки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Karen H, Kamiya J. The nature of respiratory changes associated with sleep onset. *Clin Sleep Med*. 1981;4(1):49–59.
2. Epstein L, Kristo D, Strollo P, Friedman N, Malhotra A, Patil S et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Clin Sleep Med*. 2009;5 (3):263–76.
3. Маркин А. В., Мартыненко Т. И., Костюченко Г. И., Цеймах И. Я., Шойхет Я. Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Клиницист*. 2014;1:15–19. [Markin AV, Martynenko TI, Kostyuchenko GI, Tseimakh IYa, Shoikhet YaN. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinician*. 2014;1:15–19. In Russian].
4. Somers V, White D, Amin R, William T, Costa F, Culebras A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: American Heart Association Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2008;8 (52):686–17.
5. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172 (5):613–618.
6. Peng YJ, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100 (17):10073–8.
7. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, Ramakrishnan DP, Peng YJ, Souvannakitti D et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006;575 (Pt 3):229–39.
8. Peng YJ, Yuan G, Jacono FJ, Kumar GK, Prabhakar NR. 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase. *J Physiol*. 2006;576 (Pt1):289–95.
9. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009;33 (6):1467–84.
10. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270–8.
11. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)*. 2009;(24):97–106.
12. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1309–17.
13. Kent BD, McNicholas WT. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: *Sleep Apnea. European Respiratory Society Monograph*. 2010. P. 340–359.
14. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *J Am Med Assoc*. 2000;284(23):3015–21.
15. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670–6.
16. Buchannan P, Grunstein R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Med Clin*. 2009;88:611–630.
17. Puhan M, Suarez A, Cascio C, Zahn A, Heitz M, Braendli O. Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: randomised controlled trial. *Br Med J*. 2006;332(7536):266–270.
18. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Martinez P, Soriano JB, Pierola J et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63(11):946–50.
19. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Filiti C, Kataropoulou M, Froudarakis M et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007;132 (3):843–51.
20. Гордеев И. Г., Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд. *Российский кардиологический журнал* 2012;6 (98):5–12. [Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: a modern view. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2012;6 (98):5–12. In Russian].
21. Weber MA, Shiffrin EL, White WB, Mann S. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2014;32 (1):3–15.
22. Yong T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235.

Информация об авторах:

Куликов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Казаченко Александр Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Галактионов Денис Александрович — капитан медицинской службы, адъюнкт кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Уманская Елена Павловна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Alexander N. Kulikov, MD, PhD, Professor, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov;

Alexei N. Kuchmin, MD, PhD, Professor, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov;

Alexander A. Kazachenko, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov;

Denis A. Galaktionov, PhD student, Captain of Medical Service, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov;

Elena P. Umanskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov.

Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

К. И. Моносова¹, Е. И. Баранова²,
В. Р. Пиотровская², Е. В. Шляхто^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный 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:

Моносова Карина Игоревна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: kkomova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
01.05.15 и принята к печати 10.06.15.

Резюме

Цель исследования — определить роль эндоканнабиноидной системы в формировании когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО). **Материалы и методы.** Обследовано 117 пациентов (средний возраст $46,8 \pm 6,0$ года) с АГ и АО. Группа контроля — 25 нормотензивных обследованных с нормальной окружностью талии (средний возраст $45,3 \pm 5,8$ года). Всем обследованным выполнено комплексное нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных функций (Краткая шкала оценки психического статуса, проба на рисование часов со стрелками, опросник самооценки памяти, тест на вербальную беглость, тест памяти Векслера, тест таблицы Шульце, тест «10 слов»). Определение уровней эндоканнабиноидов — анандамида и 2-арахидоноилглицерола (2-АГ) — сыворотки крови проводилось методом жидкостной хроматомасспектрометрии. **Результаты.** Уровни анандамида сыворотки крови у пациентов с АО и с сочетанием АО и АГ составили $0,67 \pm 0,34$ и $0,54 \pm 0,19$ нг/мл соответственно и были выше, чем у обследованных группы контроля — $0,36 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,001$ и $p = 0,0018$ соответственно) и выше, чем у пациентов с изолированной АГ — $0,43 \pm 0,04$ нг/мл ($p = 0,006$ и $p = 0,034$ соответственно). Уровни 2-АГ у пациентов с сочетанием АО и АГ ($17,7 \pm 12,2$ нг/мл), но не у нормотензивных пациентов с АО ($11,3 \pm 9,4$ нг/мл) были выше, чем у обследованных группы контроля — $7,2 \pm 4,4$ нг/мл ($p = 0,0025$ и $p = 0,10$ соответственно), и выше, чем у пациентов с изолированной АГ — $9,9 \pm 6,5$ нг/мл ($p = 0,036$ и $p = 0,65$ соответственно). ROC-анализ показал значение AUC (Area Under Curve — площадь под кривой) для 2-АГ — $0,74 \pm 0,077$ и $0,54 \pm 0,099$ для анандамида, что оценивает диагностическую эффективность 2-АГ как хорошую, а анандамида — как неудовлетворительную. Установлено оптимальное пороговое значение уровня 2-АГ — $5,4$ нг/мл, определяющее прогноз развития когнитивных нарушений с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 64,3 %. Проведен расчет относительного риска возникновения когнитивных нарушений в группах обследованных с разным уровнем 2-АГ, в соответствии с пороговым значением, вычисленным при проведении

ROC-анализа. Установлено, что относительный риск возникновения когнитивных нарушений в группах обследованных с уровнем 2-АГ $> 5,4$ нг/мл в 2,14 раза выше (95-процентный доверительный интервал 1,14–4,04, $p = 0,019$), по сравнению с пациентами, у которых уровень 2-АГ $\leq 5,4$ нг/мл. **Выводы.** У больных АО и АГ с уровнем 2-АГ сыворотки крови более чем 5,4 нг/мл риск развития когнитивных нарушений выше в 2,14 раза в сравнении с пациентами с уровнем 2-АГ, не превышающим 5,4 нг/мл.

Ключевые слова: анандамид, 2-арахидоноилглицерол, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение.

Для цитирования: Моносова К. И., Баранова Е. И., Пиотровская В. Р., Шляхто Е. В. Прогностическое значение уровней эндогенных каннабиноидов в развитии когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):319–328. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-319-328.

Role of endocannabinoid serum levels in cognitive impairments in obesity and hypertension

K. I. Monosova¹, E. I. Baranova², V. R. Piotrovskaya²,
E. V. Shlyakhto^{1, 2}

¹Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

²First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Karina I. Monosova,
Almazov Federal North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: kkomova@yandex.ru

Received 1 May 2015;
accepted 10 June 2015.

Abstract

Objective. To evaluate possible role of endocannabinoid (EC) serum levels, such as anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), on formation of cognitive impairment in hypertensive and obese patients.

Design and methods. Altogether 117 patients (mean age $46,7 \pm 5,9$ years) with essential hypertension and abdominal obesity were included. The control group included 25 nonobese normotensive patients (mean age $45,3 \pm 5,8$ years). Comprehensive neuropsychological testing was conducted. Serum levels of AEA and 2-AG were measured by liquid chromatography-mass spectrometry. **Results.** The ROC analysis showed an AUC (Area Under Curve) value for 2-AG $0,74 \pm 0,077$ и $0,54 \pm 0,099$ for anandamide that corresponds to the good diagnostic efficacy of 2-AG and unsatisfactory efficacy of anandamide. Maximum threshold value for 2-AG, defining the risk of cognitive impairment (sensitivity — 83,3 %, specificity — 64,3 %) was 5,4 ng/ml. We also calculated relative risk of cognitive impairment in the groups of patients with different levels of 2-AG in accordance with the threshold value. The relative risk of cognitive impairment in patients with 2-AG $> 5,4$ ng/ml was 2,14 (95 % confidence interval 1,14 to 4,04, $p = 0,019$) compared to those with 2-AG $< 5,4$ ng/ml. **Conclusions.** In obese and hypertensive patients with plasma 2-AG level more than 5,4 ng/ml the risk of cognitive impairment is 2,14 times higher compared to patients with 2-AG plasma level less or equal to 5,4 ng/ml.

Key words: anandamide, 2-arachidonoylglycerol, cognitive impairment, hypertension, abdominal obesity.

For citation: Monosova K. I., Baranova E. I., Piotrovskaya V. R., Shlyakhto E. V. Role of endocannabinoid serum levels in cognitive impairments in obesity and hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):319–328. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-319-328.

Введение

Нарушения высших мозговых функций являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, поскольку возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев — к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих [1]. Изучение механизмов, способствующих развитию когнитивных нарушений (КН) и их прогрессированию, имеет большое социально-экономическое значение.

К факторам риска развития КН относятся пожилой возраст и нездоровый образ жизни, что в сочетании с наследственной предрасположенностью запускает реализацию сложных патогенетических механизмов формирования когнитивной дисфункции.

Артериальную гипертензию (АГ) в настоящее время считают главным фактором риска развития КН и сосудистой деменции [2]. В отличие от АГ влияние абдоминального ожирения (АО) на когнитивные функции менее изучено. Ранее когнитивные функции в основном оценивались у лиц пожилого возраста. Ретроспективно у этих пациентов оценивались возможные факторы риска КН, в том числе избыточная масса тела и ожирение [3]. Хорошо известно, что висцеральная жировая ткань вырабатывает множество биологически активных веществ, цитокинов и провоспалительных факторов. К механизмам, которые могут лежать в основе формирования КН при АО, относятся инсулинорезистентность, АГ, субклиническое хроническое воспаление, дислипидемия [4]. Вместе с тем данные механизмы не могут полностью объяснить генез когнитивных нарушений у пациентов с АО и АГ.

Принципиально новым, перспективным направлением в изучении причин развития КН пациентов с АО и АГ является исследование роли эндоканнабиноидной системы (ЭКС).

ЭКС — это физиологическая нейрорегуляторная система, контролирующая энергетический гомеостаз [5]. Она играет важную роль в регуляции пищевого поведения, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, влияет на способность к обучению, участвует в формировании процессов памяти и эмоций, в формировании центральной и периферической болевой чувствительности.

Хорошо известно, что лица, регулярно употребляющие каннабис, содержащий растительный агонист каннабиноидных рецепторов, страдают выраженными нарушениями памяти, внимания и способности к обучению [6].

Существуют клинические данные, которые подтверждают гиперактивацию ЭКС при ожирении.

Установлено увеличение концентрации циркулирующего уровня эндогенного каннабиноида — 2-арахидоноилглицерола (2-АГ) у пациентов с АО [7]. В клинических исследованиях доказана способность селективных антагонистов эндоканнабиноидных рецепторов, в том числе препарата римонабант, снижать массу тела и окружность талии. У больных шизофренией римонабант оказывает прокогнитивный эффект [8].

Влияние эндоканнабиноидов на когнитивные функции изучено только у здоровых женщин в возрасте от 18 до 60 лет. В исследовании Ana B. Fagundo и соавторов (2013) были установлены взаимосвязи между уровнем эндогенных каннабиноидов и результатами некоторых нейропсихологических тестов [9].

До настоящего времени не опубликованы данные о прогностической роли эндогенных каннабиноидов в развитии КН у пациентов с АГ и АО.

Исходя из этого, **целью данного исследования** явилось определение роли ЭКС в формировании КН у больных молодого и среднего возраста с АГ и АО.

Материалы и методы

В исследование включены 142 обследованных в возрасте от 35 до 55 лет, которые составили 4 группы: 20 больных АГ, 46 лиц с АО, 51 пациент с сочетанием АГ и АО; в группу контроля вошли 25 нормотензивных обследованных с нормальной окружностью талии. Наличие АО определялось при окружности талии у женщин > 80 см, а у мужчин > 94 см в соответствии с проектом рекомендаций по метаболическому синдрому Российского кардиологического общества. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) больными АГ считались лица, у которых уровень артериального давления составлял 140/90 мм рт. ст. и выше. Критериями исключения из исследования были: тяжелая АГ, признаки нарушения функции органов-мишеней в виде ассоциированных заболеваний сердца и сосудов, инсульты, транзиторные ишемические атаки, клинически значимая или выявленная по результату пробы с физической нагрузкой ишемическая болезнь сердца, значимые нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов, патология клапанов сердца, операции или другие интервенционные вмешательства на сердце в анамнезе. Обследованные не курили и не злоупотребляли алкоголем. В исследование также не включались пациенты со значимой сопутствующей патологией и со значимыми эмоциональными и поведенческими расстройствами (депрессия, тревога и другое).

Оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели.

Для определения уровней эндоканнабиноидов сыворотки крови в лаборатории проводилась процедура твердофазной экстракции эндогенных каннабиноидов с последующим хроматомасспектрометрическим определением (LC-TQMS, Agilent 1200, Varian 320).

Диагностика и определение выраженности нарушений когнитивных функций проводились с помощью использования нейропсихологических тестов и оценки жалоб пациентов. Нейропсихологические методы исследования включали в себя тестовые наборы с количественной оценкой результатов для скрининга (краткая шкала оценки психического статуса, проба на рисование часов со стрелками) и более чувствительные тесты: опросник самооценки памяти, тест памяти Векслера, тест таблицы Шульте, тест «10 слов», тест на вербальную беглость по категории «животные» и тест «Госпитальная шкала тревоги и депрессии».

Мы использовали следующие диагностические критерии легких КН [10]:

1. Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.
2. Легкие КН преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании.
3. Отсутствие КН по результатам скрининговых шкал деменции — результат краткой шкалы психического статуса не менее 28 баллов.
4. Вторая стадия по общей шкале нарушений.
5. Отсутствие нарушений повседневной активности, в том числе и наиболее сложных ее форм.
6. Отсутствие синдрома умеренных КН.

Для диагностики синдрома умеренных КН мы использовали модифицированные диагностические критерии синдрома умеренных КН (MCI-Revised), J. Touchon, R. Petersen (2004) [10]:

1. Когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительнее).
2. Признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного индивидуума, которое произошло в недавнее время.
3. Объективные свидетельства КН, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).

4. Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако могут быть трудности в сложных видах деятельности.

5. Деменция отсутствует — результат краткой шкалы оценки психического статуса составляет не менее 24 баллов.

Для исключения деменции мы использовали критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и критерии американского руководства по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV). В соответствии с данным руководством, в основе диагностики различных нозологических форм деменции лежат следующие общие принципы [10]:

А. Нарушения памяти, как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и в виде недостаточности узнавания материала.

Б. Нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции.

В. Как А, так и Б выражены в такой степени, что независимо друг от друга оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь.

Г. Нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического заболевания головного мозга.

Д. Нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента.

В зависимости от вида распределения изучаемых количественных переменных результаты их статистической обработки представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) или медианой с указанием нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-тест Стьюдента; при значимых отличиях распределения показателей от нормального закона — непараметрический U-тест Манна-Уитни. При статистическом сравнении трех и более групп проводился параметрический дисперсионный анализ по Фишеру или ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису. При оценке взаимосвязей вычислялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r) или ранговый коэффициент корреляции Спирмана (r_s). Применение дискриминантного анализа позволило выявить наиболее значимые факторы риска формирования когнитивных нарушений у пациентов с АГ и АО, а также оценить ранговую значимость этих факторов. Для оценки возможности прогнозирования КН у пациентов с АГ и АО на основании уровней эндоканнабиноидов использован ROC-анализ. Критический уровень

значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен с помощью пакетов программ STATISTICA 10 и SPSS 21 (ROC-анализ).

Результаты

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и не различались в распределении по полу.

При проведении комплексного нейропсихологического тестирования расстройства когнитивных функций были выявлены при помощи традиционных скрининговых тестов у лиц с АГ и у нормотензивных пациентов с АО. Результаты нейропсихологических тестов у пациентов с АО и АГ, а также у здоровых приведены в таблице 1. Более информативными оказались чувствительные и специфичные тесты, в частности, тест «10 слов» по Лурии. Почти у всех пациентов с АО и АГ при выполнении этого теста были выявлены нарушения когнитивных функций. Следует отметить отсутствие межгрупповых различий по результатам теста памяти Векслера, что косвенно демонстрирует сравнительно равный сопоставимый уровень интеллекта в группах обследованных.

Среди пациентов с АГ и АО нарушения когнитивных функций выявлены у 87,5 %, а у 12,5 % когнитивных расстройств не было. Большинство пациентов без когнитивных расстройств относились к группе больных АО. Среди пациентов с АГ лишь у 3 больных нарушений когнитивных функций не было.

У пациентов с АГ и АО выявлены нарушения когнитивных функций разной степени тяжести. У 26,2 % пациентов диагностированы легкие нарушения когнитивных функций, у половины обследованных (50 %) выявлены умеренные нарушения когнитивных функций, а тяжелые расстройства выявлены у 11,3 % пациентов. Среди больных АГ практически не было пациентов без когнитивных расстройств. У больных АГ тяжелые расстройства когнитивных функций встречались в 3,5 раза чаще, чем у нормотензивных лиц с АО. Вместе с тем среди пациентов с АО и нормальным уровнем артериального давления у 69,6 % обследованных выявлены нарушения когнитивных функций, причем у 47,8 % — умеренной степени тяжести.

Уровень анандамида сыворотки крови у обследованных группы контроля составил $0,36 \pm 0,10$ нг/мл. У больных АО уровень этого эндоканнабиноида

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Тест	Группы обследованных				Статистическая значимость	
	АГ (1)	АО (2)	АГ и АО (3)	Здоровые (4)	p [^]	p [*]
Опросник самооценки памяти	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,2	< 0,05	p _{1,4} ≤ 0,05
Тест «10 слов» по Лурии	5,2 ± 1,9	5,6 ± 2,7	5,3 ± 2,1	9,1 ± 0,8	< 0,001	p _{1,4} ≤ 0,001 p _{2,4} ≤ 0,001 p _{3,4} ≤ 0,001
Тест на вербальную беглость по категории «животные»	15,7 ± 4,5	15,8 ± 3,6	13,9 ± 3,1	19,2 ± 0,4	< 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Краткая шкала оценки психического статуса	27,3 ± 2,5	28,2 ± 2,0	27,3 ± 2,3	29,2 ± 0,4	≤ 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Шкала памяти Векслера	122,0 ± 12,9	124,3 ± 20,3	121,4 ± 20,5	119,5 ± 11,5	> 0,05	нз
Таблицы Шульте	9,2 ± 4,2	11,0 ± 4,2	10,0 ± 4,4	14,8 ± 2,1	< 0,001	p _{1,4} ≤ 0,001 p _{2,4} ≤ 0,01 p _{3,4} ≤ 0,001
Проба на рисование часов со стрелками	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,5	9,1 ± 1,0	9,8 ± 0,4	< 0,01	p _{1,4} ≤ 0,01 p _{2,4} ≤ 0,001 p _{3,4} ≤ 0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; ^ — параметрический дисперсионный анализ по Фишеру; * — критерий Стьюдента; при остальных попарных сравнениях p > 0,05; нз — нет значимых различий.

составил $0,67 \pm 0,34$ нг/мл и был выше, чем у обследованных контрольной группы ($p < 0,001$). Уровень анандамида сыворотки крови у больных АГ составил $0,43 \pm 0,04$ нг/мл и был выше, чем у обследованных контрольной группы ($p < 0,05$). У больных АО уровень анандамида сыворотки крови был выше, чем у больных АГ ($0,67 \pm 0,34$ и $0,43 \pm 0,04$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$). Уровень анандамида сыворотки крови у больных с сочетанием АО и АГ составил $0,54 \pm 0,19$ нг/мл и не отличался от уровня анандамида нормотензивных пациентов с АО, но был выше, чем у пациентов с изолированной АГ, и выше, чем у обследованных группы контроля ($p < 0,01$).

Уровень 2-АГ сыворотки крови у обследованных контрольной группы составил $7,2 \pm 4,4$ нг/мл. У больных АО уровень 2-АГ сыворотки крови составил $11,3 \pm 9,4$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ у обследованных контрольной группы. Уровень 2-АГ сыворотки крови у больных АГ составил $9,9 \pm 6,5$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ у практически здоровых лиц и у нормотензивных пациентов с АО. Уровень 2-АГ сыворотки крови у больных с сочетанием АО и АГ составил $17,7 \pm 12,2$ нг/мл и не отличался от уровня 2-АГ нормотензивных пациентов с АО, но был выше, чем у пациентов с изолированной АГ ($p < 0,05$), и выше, чем у практически здоровых лиц группы контроля ($p < 0,01$). Результаты исследования уровней эндоканнабиноидов плазмы крови в группах обследованных представлены в таблице 2.

При сопоставлении уровней эндоканнабиноидов сыворотки крови у обследованных с когнитивными нарушениями и без значимых отклонений

по данным нейропсихологического тестирования выявлена взаимосвязь между уровнем 2-АГ и результатами опросника самооценки памяти ($p = 0,0084$), результатами теста на вербальную беглость по категории «животные» ($p = 0,0061$), а также между уровнем обоих эндоканнабиноидов и результатами теста «10 слов» ($p = 0,049$ для анандамида и $p = 0,00001$ для 2-АГ).

В таблице 3 представлены средние значения уровней эндоканнабиноидов при разном качественном результате выполнения нейропсихологических тестов. Выявлена взаимосвязь между уровнями исследуемых эндоканнабиноидов и результатами трех тестов, оценивающих такую когнитивную функцию, как память. Определен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с измененной самооценкой памяти, с дефицитом краткосрочной памяти, с трудностями в генерации списка слов определенной семантической категории. Уровень анандамида у пациентов с дефицитом краткосрочной памяти был выше, чем у пациентов без недостаточности этой когнитивной функции.

Для оценки возможного влияния уровней эндоканнабиноидов на степень тяжести КН был проведен дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису, результаты которого представлены в таблице 4. Было определено значимое влияние уровня 2-АГ на выраженность КН ($H = 12,41$; $p = 0,0061$). Выявлен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с умеренными и тяжелыми КН, чем у пациентов с легкими КН и у пациентов без КН.

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнем анандамида и количественными результатами теста таблицы Шульте ($r = -0,34$, $p = 0,016$), результатами

Таблица 2

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ**

Показатель	Группы				Статистическая значимость p^*
	АГ (1)	АО (2)	АГ и АО (3)	Контроль (4)	
Анандамид, нг/мл	$0,43 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,34$	$0,54 \pm 0,19$	$0,36 \pm 0,10$	$p_{1,2} \leq 0,01$, $p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{1,4} \leq 0,05$ $p_{2,4} \leq 0,01$ $p_{3,4} \leq 0,01$
2-арахидоноилглицерол, нг/мл	$9,9 \pm 6,5$	$11,3 \pm 9,4$	$17,7 \pm 12,2$	$7,2 \pm 4,4$	$p_{1,3} \leq 0,05$ $p_{3,4} \leq 0,01$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АО — абдоминальное ожирение; p^* — критерий Стьюдента; при остальных попарных сравнениях $p > 0,05$.

Таблица 3

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ И БЕЗ ЗНАЧИМЫХ ОТКЛОНЕНИЙ
ПО ДАННЫМ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ**

Показатель		Me [Q1; Q3]	
		Анандамид, нг/мл	2-арахидоноилглицерол, нг/мл
Краткая шкала оценки психического статуса	КД	0,50 [0,39; 0,82]	11,45 [2,40; 16,95]
	норма	0,43 [0,33; 0,63]	9,50 [4,90; 15,19]
	p	0,13	0,93
Проба на рисование часов со стрелками	КД	0,46 [0,44; 0,52]	15,10 [15,10; 18,80]
	норма	0,44 [0,35; 0,67]	9,12 [4,64; 15,00]
	p	0,73	0,070
Тест таблицы Шульте	КД	0,47 [0,41; 0,64]	9,50 [5,60; 12,90]
	норма	0,43 [0,31; 0,59]	9,12 [4,85; 15,64]
	p	0,16	0,95
Тест Д. Векслера	КД	0,44 [0,34; 0,64]	14,57 [4,90; 15,88]
	норма	0,44 [0,39; 0,65]	9,50 [4,90; 14,25]
	p	0,95	0,59
Опросник самооценки памяти	КД	0,44 [0,35; 0,51]	5,77 [4,64; 10,87]
	норма	0,44 [0,39; 0,68]	13,12 [9,50; 17,44]
	p	0,36	0,0029
Тест «10 слов»	КД	0,47 [0,41; 0,67]	13,12 [8,40; 19,40]
	норма	0,36 [0,31; 0,48]	4,62 [2,51; 5,10]
	p	0,031	0,000013
Тест на вербальную беглость по категории «животные»	КД	0,50 [0,43; 0,66]	10,90 [5,60; 24,00]
	норма	0,41 [0,32; 0,51]	5,75 [3,51; 7,55]
	p	0,15	0,027

Примечание: КД — когнитивный дефицит; p — критерий Манна-Уитни.

Таблица 4

**УРОВЕНЬ АНАНДАМИДА И 2-АРАХИДОНОИЛГЛИЦЕРОЛА
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

Показатель	Когнитивные нарушения				Результаты дисперсионного анализа		Статистическая значимость критерия Стьюдента при сравнении групп
	Нет (1)	Легкие (2)	Умеренные (3)	Тяжелые (4)	Н	р	
Анандамид, нг/мл	0,44 [0,32; 0,63]	0,43 [0,38; 0,53]	0,44 [0,39; 0,69]	0,44 [0,42; 0,48]	1,08	0,78	нз
2-арахидоноилглицерол, нг/мл	4,90 [4,28; 9,20]	6,70 [4,77; 14,69]	12,90 [9,50; 22,20]	15,10 [12,55; 16,95]	12,41	0,0061	$P_{1,3} \leq 0,01$ $P_{1,4} \leq 0,05$ $P_{2,3} \leq 0,05$ $P_{4,1} \leq 0,05$

Примечание: нз — нет значимых различий.

количественной оценки теста «10 слов» ($r = -0,36$, $p = 0,004$). Более тесная отрицательная взаимосвязь обнаружена между уровнем 2-АГ и результатами количественной оценки теста «10 слов» ($r = -0,614$, $p < 0,0001$).

Для оценки возможности прогнозирования КН у пациентов с АГ и АО на основании определения уровней эндоканнабиноидов использован метод ROC-анализа. На рисунке 1 представлены ROC-кривые для уровней анандамида и 2-АГ в крови. Анализ ROC-кривых свидетельствует о том, что наибольшей предсказательной способностью обладает 2-АГ; одномерное прогнозирование по уровню анандамида не имеет смысла, так как характеристическая кривая этого показателя близка к опорной линии. Для определения оптимального порога отсечения (порогового значения) выбран критерий максимальной суммарной специфичности (С) и чувствительности (Ч). Точкой отсечения (на рисунке 1 отмечена звездочкой), разделяющей пациентов с КН и без когнитивной дисфункции, для 2-АГ является значение 5,4 нг/мл ($Ч = 83,3\%$, $С = 64,3\%$).

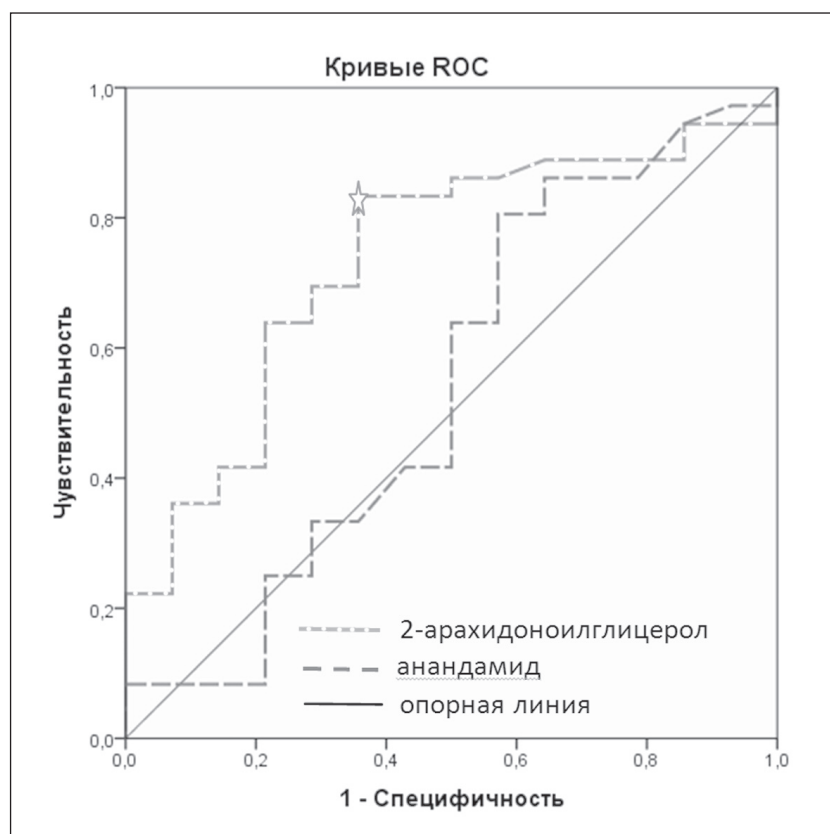
Таким образом, если измеренное у пациента значение 2-АГ превышает уровень 5,4 нг/мл, его следует отнести к группе риска развития КН.

При проведении расчета относительного риска возникновения КН у пациентов с разным уровнем 2-АГ установлено, что относительный риск возникновения КН у пациентов с уровнем 2-АГ $> 5,4$ нг/мл в 2,14 раза выше (при 95-процентном доверительном интервале 1,14–4,04, $p = 0,019$), по сравнению с пациентами с уровнем 2-АГ $\leq 5,4$ нг/мл.

Обсуждение

Известно, что ЭКС — нейрорегуляторная система, контролирующая энергетический гомеостаз. У лиц с ожирением активность ЭКС повышена и нередко выявляются КН. Можно предположить, что одним из патогенетических механизмов, объясняющим развитие КН у пациентов с АО и повышенным уровнем анандамида и 2-АГ, является гиперактивация эндоканнабиноидами ванилоидных рецепторов TRPV1 и каннабиноидных рецепторов CB1 головного мозга. Предполагается, что изменение активности TRPV1 под воздействием каннабиноидов приводит к длительной депрессии нейрональных синапсов (LTD), вследствие чего может возникать уменьшение объема оперативной памяти [11]. Активация эндогенными каннабиноидами CB1 рецепторов нейронов головного мозга вызывает снижение скорости высвобождения ней-

Рисунок 1. ROC-кривые показателей эндоканнабиноидов у пациентов с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией и у обследованных группы контроля



ротрансмиттеров, тем самым замедляя передачу межклеточных сигналов между нейронами, что может объяснять каннабиноид-индуцированный дефицит памяти [12]. Доказано дозозависимое нарушение когнитивных функций, возникающее у людей при интоксикации растительными агонистами каннабиноидных рецепторов [13, 14].

В данном исследовании мы определили влияние эндогенных каннабиноидов на наличие и степень выраженности КН у лиц молодого и среднего возраста с АО и АГ.

Установлено, что уровень анандамида и 2-АГ у больных с сочетанием АО и АГ выше, чем у практически здоровых людей. Уровень анандамида у нормотензивных пациентов с АО был выше, чем у здоровых людей.

Уровни анандамида и 2-АГ выше у больных со снижением оперативной памяти, чем у лиц без этой дисфункции. Вместе с тем доказано, что уровень 2-АГ выше у больных со снижением вербальной беглости и измененной самооценкой памяти. Выявлены отрицательные взаимосвязи между уровнями эндоканнабиноидов и результатами двух нейropsychологических тестов (таблицы Шульте и тест на запоминание 10 слов), оценивающих оперативную память и устойчивость внимания.

Впервые установлен более высокий уровень 2-АГ у пациентов с умеренными и тяжелыми КН по сравнению с пациентами с легкой когнитивной дисфункцией и без КН.

Проведенный ROC-анализ позволил определить пороговое значение уровня 2-АГ у больных с АО и АГ. При уровне 2-АГ > 5,4 нг/мл риск развития КН у больных АО и АГ в возрасте 35–55 лет повышается в 2,14 раза по сравнению с пациентами с более низким значением уровня 2-АГ.

Выводы

1. Уровень анандамида крови у больных АО и АГ выше, чем у здоровых лиц; при этом у больных с сочетанием ожирения и АГ уровень анандамида выше, чем у больных с АГ.

2. Уровень 2-АГ крови у пациентов с сочетанием АО и АГ выше, чем у больных АГ, и выше, чем у здоровых лиц.

3. Уровни анандамида и 2-АГ выше у больных со снижением оперативной памяти, чем у лиц без этой когнитивной дисфункции; а уровень 2-АГ выше у больных со снижением вербальной беглости и измененной самооценкой памяти.

4. У пациентов с умеренными и тяжелыми КН в возрасте 35–55 лет определяется более высокий уровень 2-АГ, чем у пациентов с легкими КН и без когнитивной дисфункции.

5. У больных АО с нормальным и высоким уровнем АД и уровнем 2-АГ крови выше 5,4 нг/мл риск развития КН увеличивается в 2,14 раза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. ISBN 978–5–98322–990–7. [Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. 3-e izd., extra. M.: MEDpress-inform; 2013. 176 p. ISBN 978–5–98322–990–7. In Russian].
2. Остроумова О. Д., Дудаев В. А., Галеева Н. Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные функции. Консилиум медикум. 2015;1:6–10. [Ostroumova OD, Dudayev VA, Galeeva NYu. Hypertension and cognitive function. Consillium Medicum. 2015;1:6–10. In Russian].
3. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal: population based study. Br Med J. 2001;322(7300):1447–1451.
4. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Sancarulo D, D'Onofrio G et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and dementia. Current Alzheimer Research. 2011;8(5):492–509.
5. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(9):771–784.
6. Desrosiers NA, Ramaekers JG, Chauchard E, Gorelick DA, Huestis MA. Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers. J Anal Toxicol. 2015;39(4):251–261.
7. Blüher M, Engeli S, Klötting N, Berndt J, Fasshauer M, Bätke S et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. Diabetes. 2006;55(11):3053–3060.
8. Boggs DL, Kelly DL, McMahon RP, Gold JM, Gorelick DA, Linthicum J et al. Rimonabant for neurocognition in schizophrenia: a 16-week double blind randomized placebo controlled trial. Schizophr Res. 2012;134 (2–3):207–210.
9. Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Pastor A, Casanueva FF et al. Modulation of the endocannabinoids n-arachidonylethanolamine (aEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) on executive functions in humans. Plos one. 2013;8 (6): e66387.
10. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М.: 2005. [Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in elderly and senile age. Methodological manual for physicians. M.: 2005. In Russian].
11. Amiresmaili S, Shamsizadeh A, Allahtavakoli M, Pourshanzari AA, Roohbakhsh A. The effect of intra-ventral hippocampus administration of TRPV1 agonist and antagonist on spatial learning and memory in male rats. Pharmacol Rep. 2014;66 (1):10–14.
12. Soltesz I, Staley K. High times for memory: cannabis disrupts temporal coordination among hippocampal neurons. Nature Neuroscience. 2006;9(12):1526–1533.
13. Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. Curr Drug Abuse Rev. 2008;1 (1):81–98.

14. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337–1343.

Информация об авторах:

Моносова Карина Игоревна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинических исследований и доказательной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга, ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Пиотровская Вероника Раймондовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом эндокринологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Author information:

Karina I. Monosova, MD, Research Assistant, Clinical Trials and Evidence-Based Medicine Department, Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Veronika R. Piotrovskaya, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Director, Almazov Federal North-West Medical Research Centre, President of the Russian Society of Cardiology.