

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

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (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)

Шапиро 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 — 5000 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](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
на сайте Научной Электронной Библиотеки  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

#### Подача рукописей:

[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

#### Переписка с авторами:

[ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

18+

#### Размещение рекламы:

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

#### Подписка:

[www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto: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.

Е-mail: [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

SINCE 1995

**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**

Konradi A.O. (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)

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](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
web-site of Scientific Electronic Library  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

**Article submission and guidelines:**  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

**Advertising:** [ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
Editors, Editorial board and Editorial  
Team do not hold responsibility  
for advertising materials.

**Subscription:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto: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](mailto: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](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

## Содержание:

## Content:

- 450 Звартау Н. Э., Конради А. О.  
**Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии**
- 459 Руденко Б. А., Шаноян А. С., Ахадова А. Ш., Власов В. Ю., Андрееенко Е. Ю., Бойцов С. А.  
**Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика**
- 468 Сулимов В. А., Родионов А. В., Светанкова А. А.  
**Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения**
- 477 Тонян А. Г., Медведев В. Л., Татевосян А. С., Тонян С. А., Бутаева С. Г.  
**Зависимость систолического артериального давления от позиционных изменений магистрального венозного кровотока почки**
- 487 Куликов В. П., Трегуб П. П., Осипова И. В., Мирошниченко А. И., Алексенцева А. В.  
**Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей**
- 493 Парцерняк А. С., Афлитонов М. Ю., Халимов Ю. Ш., Парцерняк С. А., Топанова А. А., Прошай Г. А.  
**Взаимосвязь уровня фактора роста фибробластов 21 и липопротеинов у мужчин молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией**
- 500 Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Шипицына Н. В., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А.  
**Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты**
- 514 Сиповский В. Г., Зверьков Р. В., Смирнов А. В.  
**Морфофункциональная характеристика тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией**
- 450 Zvartau N. E., Konradi A. O.  
**Update on interventional approaches to treatment of hypertension**
- 459 Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Akhadova A. Sh., Vlasov V. Yu., Andreenko E. Yu., Boytsov S. A.  
**Sympathetic renal denervation: randomized trials and clinical practice**
- 468 Sulimov V. A., Rodionov A. V., Svetankova A. A.  
**Renal denervation beyond resistant hypertension treatment: current perspectives**
- 477 Tonyan A. G., Medvedev V. L., Tatevosyan A. S., Tonyan S. A., Butaeva S. G.  
**The association between systolic blood pressure and positional changes of the main renal venous blood flow**
- 487 Kulikov V. P., Tregub P. P., Osipova I. V., Miroshnichenko A. I., Aleksentceva A. V.  
**Express method for the salt sensitivity threshold determination**
- 493 Partsernyak A. S., Aflitonov M. A., Khalimov Yu. Sh., Partsernyal S. A., Topanova A. A., Proschay G. A.  
**Relationship between fibroblast growth factor 21 and lipoproteins in young and middle-aged men with multiple cardiovascular co-morbidities**
- 500 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Gapon L. I., Shipitsyna N. V., Gubin D. G., Poshinov F. A.  
**Chronostructure of blood pressure in shift-workers in the Arctic polar region**
- 514 Sipovskiy V. G., Zverkov R. V., Smirnov A. V.  
**Morphological and functional characteristics of tubulointerstitium in IgA-nephropathy**

**Содержание:**

- 522 Кузьменко Н. В., Плисс М. Г.,  
Рубанова Н. С., Цырлин В. А.  
**Адренергические и имидазолиновые  
механизмы функционирования  
артериального барорецепторного  
рефлекса в краткосрочной  
и долговременной регуляции  
артериального давления**
- 530 Посохов И. Н. **Изолированная  
систолическая артериальная гипертензия  
молодых: клинический случай**
- 536 Орлова Я. А. **Некоторые вопросы  
назначения ацетилсалициловой  
кислоты в клинической практике**

**Content:**

- 522 Kuzmenko N. V., Pliss M. G.,  
Rubanova N. S., Tsyrlin V. A.  
**Adrenergic and imidazoline mechanisms  
of arterial baroreceptor reflex  
in the short and long-term regulation  
of blood pressure**
- 530 Posokhov I. N. **Isolated systolic  
hypertension in young adults: a case report**
- 536 Orlova Ya. A. **Some issues of administering  
acetylsalicylic acid in clinical practice**



### Глубокоуважаемые читатели!

Как любая область медицины, гипертензиология постоянно развивается, появляются новые подходы к диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии, в особенности, ее резистентных форм, которые до настоящего времени остаются нерешенной задачей в кардиологии.

В настоящем выпуске журнала мы предлагаем вашему вниманию несколько статей, посвященных вопросам применения новейших интервенционных методов лечения артериальной гипертензии, большинство из которых находятся лишь на стадии изучения и разработки, таких как радиочастотная абляция симпатических почечных нервов, стимуляция каротидных барорецепторов, абляция каротидного тельца, артериовенозная фистула, нейрососудистая декомпрессия, стимуляция спинного и головного мозга. Вместе с вами нам предстоит изучение этих подходов, оценка их эффективности при применении в клинической практике, и на этом пути очень важен взаимный обмен опытом.

Мы приглашаем вас к открытой дискуссии на страницах нашего журнала, обсуждению не только интервенционных подходов, но также и других важных тем, среди которых в настоящем выпуске рассматривается роль центральных адренергических и имидазолиновых механизмов артериального барорецепторного рефлекса и позиционно зависимых изменений магистрального венозного кровотока почек в регуляции системного артериального давления, персонифицированный хронотерапевтический подход к лечению артериальной гипертензии, возможности экспресс-метода определения сольчувствительности, лежащей в основе развития некоторых форм артериальной гипертензии, и многие другие, не менее актуальные вопросы.

С уважением,

д. м. н., профессор,  
главный редактор журнала  
«Артериальная гипертензия»  
**А. О. Конради**

## Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии

**Н. Э. Звартау, 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:**

Звартау Надежда Эдвиновна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России, ул. Акkuratова, д. 2,  
Санкт-Петербург, Россия, 197341.

*Статья поступила в редакцию  
25.10.15 и принята к печати 05.11.15.*

### Резюме

Несмотря на широкие возможности медикаментозной терапии, необходим поиск новых подходов к лечению артериальной гипертензии (АГ), прежде всего ее резистентных форм. В кратком обзоре представлены последние данные по интервенционным методам лечения АГ. При этом основной акцент сделан не на самом изученном и активно обсуждаемом подходе — радиочастотной абляции симпатических почечных нервов (рениальной денервации), а на методах, находящихся на ранних стадиях разработки: стимуляция каротидных барорецепторов, абляция каротидного тельца, артериовенозная фистула, нейрососудистая декомпрессия, стимуляция спинного и головного мозга. Большинство данных методов влияют на уровень артериального давления опосредованно через модуляцию активности вегетативной нервной системы. Многие из них (например, рениальная денервация и стимуляция каротидных барорецепторов) являются современными модификациями применявшихся еще в прошлом веке методов лечения, в то время как другие (например, стимуляция глубоких структур головного мозга и спинного мозга, артериовенозная фистула) разрабатывались для применения при других заболеваниях. Все эти подходы пока еще очень далеки от широкого применения в клинической практике, требуют дальнейшего изучения эффективности и безопасности в рамках рандомизированных клинических исследований, технической оптимизации и выбора наиболее подходящей популяции или критериев и предикторов эффективности.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, рениальная денервация, стимуляция каротидных барорецепторов, абляция каротидного тельца, артериовенозная фистула, нейрососудистая декомпрессия, стимуляция спинного и головного мозга

*Для цитирования: Звартау Н. Э., Конради А. О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):450–458. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.*

---

---

## Update on interventional approaches to treatment of hypertension

N. E. Zvartau, A. O. Konradi

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

Corresponding author:

Nadezhda E. Zvartau,  
V. A. Almazov Federal North-West Medical  
Research Centre, 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.

Received 25 October 2015;  
accepted 5 November 2015.

---

---

### Abstract

In spite of availability of numerous drug treatments for arterial hypertension (HTN), there is a need for new approaches, especially in case of treatment-resistant forms. Available new interventional methods for HTN are briefly reviewed with focus on approaches in early stages of development beyond the most studied and discussed renal denervation: baroreflex activation therapy, carotid body ablation, arteriovenous fistula, neurovascular decompression, deep brain stimulation and spinal cord stimulation. Most of these approaches affect blood pressure level through modulation of autonomous nervous system activity. Some of them (e.g. renal denervation and baroreflex activation therapy) are modern technical modification of the methods which were used to treat HTN in the past century. Other methods (e.g. deep brain stimulation, spinal cord stimulation, arteriovenous fistula) were under development for other indications. All of these approaches are still far away from implementation in routine clinical practice. Further investigations of safety and efficacy in the randomized clinical studies are warranted together with technical optimization and definition of patients' subgroup who will benefit from precise approach together with efficacy criteria and predictors.

**Key words:** resistant hypertension, renal denervation, baroreflex activation therapy, carotid body ablation, arteriovenous fistula, neurovascular decompression, deep brain stimulation and spinal cord stimulation

*For citation: Zvartau NE, Konradi AO. Update on interventional approaches to treatment of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):450–458. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-450-458.*

В настоящее время возможности медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) достаточно широки. В многочисленных исследованиях было показано, что антигипертензивные препараты не только способствуют снижению уровня артериального давления (АД), но и обладают множеством дополнительных положительных эффектов, что приводит к существенному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Несмотря на это, контроль уровня АД во всем мире далеко не оптимален, и редко в какой стране эффективность достигает даже 50% [2, 3]. С одной стороны, это можно объяснить плохой приверженностью лечению — проблемой № 1 антигипертензивной

терапии. Например, в исследованиях с мониторингом концентрации антигипертензивных препаратов в крови или моче было показано, что более чем у половины пациентов отмечаются разнообразные нарушения приверженности (пропуск приема, не те препараты, не те дозы, меньшее количество препаратов и так далее). При этом у 34,5% пациентов в крови или моче следов антигипертензивных препаратов не определялось, несмотря на то, что ранее из-за «неэффективности» лечения постепенное усиление терапии достигало полнодозовой комбинации из 3–5 средств [4–7]. С другой стороны, у 10–15% пациентов медикаментозная терапия неэффективна, так как мы сталкиваемся

с резистентной АГ (неконтролируемая АГ на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов различных классов, один из них — диуретик, в адекватных дозах, или контролируемый уровень АД на фоне 4 препаратов и более [8]), или (в 0,5% случаев) с рефрактерной АГ (неконтролируемая АГ на фоне приема 5 препаратов и более [9]). Для таких пациентов высокого риска крайне актуален поиск новых методов контроля уровня АД.

В последние 10–15 лет очень активно развиваются интервенционные подходы к лечению АГ, прежде всего — резистентной к медикаментозной терапии. Это связано не только с достижениями технического прогресса, когда старые идеи в современном исполнении стали очень быстро переходить от теории и экспериментальных исследований к клинике, но и с отсутствием ожиданий в ближайшее время нового прорыва в медикаментозной антигипертензивной терапии после блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [10]. В настоящем кратком сообщении приводятся последние данные по разрабатываемым интервенционным подходам к лечению резистентной АГ, при этом основной акцент делается не на самом изученном и обсуждаемом подходе — ренальной денервации, а на новых методах на ранних стадиях разработки.

#### **Радиочастотная абляция почечных симпатических нервов (ренальная денервация)**

Ренальная денервация представляет особый интерес не только потому, что является наиболее исследованным интервенционным подходом, но и потому, что это единственный из обсуждаемых в статье методов, который доступен в Российской Федерации, где зарегистрировано уже две системы различных производителей для проведения данной процедуры у больных АГ. В многочисленных публикациях подробно обсуждались: патофизиологическое обоснование процедуры, результаты клинических исследований Symplicity HTN-1 и 2, причины неудачи исследования Symplicity HTN-3 [11, 12]. Несомненно, что позитивный настрой нам позволяют сохранять данные о высокой эффективности процедуры из анализа регистра Symplicity, а также множество других публикаций, в том числе и связанных с системами для ренальной денервации других производителей [11]. Но, наверно, самые важные, с наибольшим уровнем доказательности данные в ближайшем будущем мы получим из двух новых исследований, инициированных в США после согласования с FDA в апреле 2015 года, в которых будет использоваться система нового поколения (Symplicity Spyrat<sup>™</sup>), лишенная многих

недостатков, которые частично могли бы объяснить неудачу предыдущего исследования. Оба исследования будут рандомизированными, двойными слепыми, с sham procedure в качестве сравнения. Одно из них — Spyrat HTN-ON MED (NCT02439775) — будет оценивать изменение уровня систолического АД по данным суточного мониторинга через 36 месяцев после процедуры (первичная конечная точка, наряду с безопасностью) у пациентов, получающих стандартную тройную комбинацию антигипертензивных препаратов. Но особого внимания заслуживает второе исследование — Spyrat HTN-OFF MED (NCT02439749). Дизайн и первичные/вторичные точки обоих исследований совпадают, но оценка эффективности и безопасности ренальной денервации в данном исследовании будет проводиться у пациентов, не получающих никакой медикаментозной терапии. Несомненно, данное исследование позволит получить ответ об истинном влиянии процедуры на уровень АД, что позволит окончательно определить место ренальной денервации при АГ и, в случае положительных результатов, существенно расширить показания, выйдя за пределы резистентной АГ.

#### **Стимуляция каротидных барорецепторов**

Методика стимуляции каротидных барорецепторов также основана на модуляции состояния автономной нервной системы через стимуляцию чувствительных барорецепторов каротидной зоны, которые по принципу отрицательной обратной связи способствуют снижению центральной активности симпатической нервной системы с последующим снижением уровня АД [13]. Однако развитие методики существенно осложнялось техническими трудностями, связанными как с разработкой системы для стимуляции, так и с самой процедурой имплантации. Пилотное проспективное нерандомизированное исследование DEBut-HT trial (Device Based Therapy in Hypertension Trial) с устройством первого поколения (Rheos System, CVRx Inc., США) у 45 пациентов с резистентной АГ показало, что уже через 3 месяца отмечалось снижение уровня офисного АД на  $21 \pm 4 / 12 \pm 2$  мм рт. ст. ( $n = 37$ ), причем выраженность снижения увеличивалась с течением времени и достигала  $33 \pm 48 / 22 \pm 26$  мм рт. ст. ( $n = 17$ ) через 2 года наблюдения, что подтверждалось и данными амбулаторного мониторинга АД. Однако за время исследования было зарегистрировано 8 серьезных нежелательных явлений (7 — связанных с процедурой и 1 — с самим устройством), хотя случаев стеноза каротидных артерий или изменения состояния барорецепторной функции выявлено не было [14–15]. В двойное слепое

рандомизированное контролируемое исследование Rheos Pivotal trial было включено 256 пациентов с резистентной АГ. Через месяц после имплантации устройства пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу активной терапии (устройство включено) или в группу отсроченной терапии (устройство оставалось выключенным в течение 6 месяцев с последующим включением). В исследовании была запланирована оценка пяти первичных конечных точек в течение 12 месяцев наблюдения, однако две из них достигнуты не были. Безопасность процедуры оценивалась по частоте осложнений в течение первых 30 дней после имплантации устройства — нежелательные явления отсутствовали у 74,8% пациентов вместо запланированных 82%, хотя при дальнейшем наблюдении была подтверждена долгосрочная безопасность как самого устройства, так и стимуляции барорецепторов [16]. Также интересны данные по эффективности: было показано, что 63% пациентов через 12 месяцев после имплантации устройства смогли достичь целевого уровня систолического АД ( $\leq 140$  мм рт. ст.), а у 81% пациентов снижение АД составило не менее 10% от исходного уровня. При последующем наблюдении в рамках нерандомизированного открытого исследования было подтверждено, что эффект сохраняется на протяжении  $28 \pm 9$  месяцев после имплантации [17]. С учетом выявленных ограничений, прежде всего связанных с самой процедурой имплантации, было разработано устройство второго поколения (Varostim neo), которое вместо пяти электродов состоит из одного для односторонней стимуляции; также существенно уменьшен размер батареи с увеличением продолжительности ее работы (примерно 3 года). В открытом исследовании у 30 пациентов резистентной АГ было показано, что модификация устройства позволила сократить время имплантации со 198 до 107 минут, а также существенно уменьшить частоту связанных с процедурой нежелательных явлений (у 90% пациентов они не отмечались) при сохранении антигипертензивной эффективности, сравнимой с предыдущими исследованиями стимуляции барорецепторов [18].

В настоящее время в рандомизированном контролируемом исследовании (Varostim Hypertension Pivotal Trial, NCT01679132) проводится дальнейшая оценка эффективности и безопасности данного подхода с устройством второго поколения (Varostim neo), запланированная дата окончания — сентябрь 2017 года. Будем надеяться, что результаты исследования позволят определить будущее этого очень перспективного и интересного подхода, хотя вопросов всё равно остается много, и следую-

щим шагом после подтверждения эффективности и безопасности будет необходимо определить оптимальную группу пациентов, так как стимуляция барорецепторов применима не при всех вариантах АГ (например, при ангиотензин II-зависимой гипертензии). Кроме того, во все исследования включались пациенты на фоне медикаментозной терапии, в то время как по некоторым данным у пациентов без предшествующего лечения стимуляция барорецепторов не сопровождается существенным снижением уровня АД [19].

### Артериовенозная фистула

Устройство для создания артериовенозного сброса исходно разрабатывалось для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При ретроспективном анализе 24 больных ХОБЛ с уровнем систолического АД  $\geq 130$  мм рт. ст. на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии (из двух исследований — NCT00832611 и NCT00992680) отмечалось значимое снижение уровня АД через 6 и 12 месяцев после имплантации устройства (со  $145 \pm 12 / 86 \pm 13$  до  $132 \pm 18 / 67 \pm 13$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ), при этом существенного изменения АД у пациентов без АГ не отмечалось [20]. Результаты анализа стали отправной точкой для дальнейшего изучения данного подхода при АГ. В настоящее время доступны данные для одного устройства (ROX coupler, производство ROX Medical, США), которое представляет собой самостоятельно расправляющееся при имплантации стентоподобное устройство с формированием артериовенозной фистулы диаметром 4 мм между наружными подвздошными артерией и веной прямо над уровнем головки бедренной кости. При этом достигается объем артериовенозного сброса примерно 0,8–1 литр в минуту, повышается оксигенация как венозной, так и артериальной крови, чему также способствует и увеличение венозного возврата с последующим увеличением сердечного выброса. Предполагается, что влияние на уровень АД связано со множеством механизмов: увеличение кардиопульмонального кровотока стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида, который способствует расширению сосудов и уменьшению реабсорбции натрия [21]; увеличение сердечного выброса стимулирует барорецепторы правого предсердия и, возможно, механорецепторы, что способствует уменьшению симпатической активности [22], также как и снижение активности периферических и почечных хеморецепторов в условиях повышенной оксигенации [23]; улучшение системного сосудистого комплаенса (отражает буферные свойства сосудов)

приводит к улучшению артериального комплаенса с уменьшением нагрузки на сердце, несмотря на увеличение сердечного выброса. Уменьшение постнагрузки достигается в том числе и за счет уменьшения эффективного артериального объема и артериального стресса, замедления отражения пульсовых волн и предотвращения наложения отраженной волны на прямую во время систолы [24]. С учетом такого влияния на работу сердца неудивительно, что, помимо больных АГ, целесообразность создания артериовенозной фистулы исследуется и у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в дополнение к радиочастотной абляции (NCT02243891), и при центральных синкопе (NCT02388087), так как снижение преднагрузки может способствовать уменьшению симптомов. Также высказываются предположения о возможности изучения данного метода при рефрактерной стенокардии, хотя пока результаты доклинических или клинических исследований недоступны.

Что касается АГ, то после обнадеживающих результатов ретроспективного анализа было проведено небольшое проспективное нерандомизированное исследование у 8 пациентов с резистентной АГ без ХОБЛ. Через 6 месяцев после создания артериовенозной фистулы отмечалось значимое снижение как офисного, так и амбулаторного АД (на 17/13 и 6/13 мм рт. ст. соответственно), также в подгруппе из 5 человек отмечалось улучшение диастолической функции и уменьшение гипертрофии левого желудочка [25]. Результаты исследования позволили инициировать крупное международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование у больных с подтвержденной по данным офисных и амбулаторных измерений резистентностью к антигипертензивной терапии (ROX CONTROL HTN trial, NCT01642498), принимающих в среднем 4 антигипертензивных препарата и более. В исследование вошло 88 пациентов, которые рандомизировались в соотношении 1:1 в группу имплантации устройства для артериовенозного сброса и в группу стандартной медикаментозной терапии. Недавно были опубликованы результаты промежуточного анализа 77 пациентов, для которых период наблюдения составил 6 месяцев после рандомизации [26]. В группе активной терапии наблюдалось значимое снижение как офисного (на 27/10 мм рт. ст.), так и амбулаторного АД (на 14/14 мм рт. ст.). Интересно, что ответ на терапию наблюдался у 10 пациентов после ренальной денервации; это говорит о том, что отсутствие ответа при одном интервенционном методе не исключает эффективности другого, что было ранее продемонстрировано для стимуляции

каротидных барорецепторов. В контрольной группе существенной динамики уровня АД не отмечалось; более того, было зарегистрировано 5 госпитализаций в связи с гипертоническим кризом у 3 (8%) из 39 пациентов по сравнению с отсутствием данного нежелательного явления в группе активной терапии ( $p = 0,02$ ). Осложнения процедуры встречались достаточно часто (31%) и включали диссекцию подвздошной артерии, не потребовавшую дальнейшего вмешательства ( $n = 1$ ), тяжелую реакцию на контрастный препарат ( $n = 1$ ), локализованные болевые ощущения ( $n = 2$ ) и венозный стеноз с отеком конечности, потребовавший проведения баллонной венопластики или стентирования ( $n = 12$ ). В настоящее время исследование продолжается, а также идет подготовка исследования в соответствии с Investigational Device Exemption (IDE) в США. Пока неизвестно, будет ли оно включать sham procedure (процедуру-пустышку по аналогии с плацебо при медикаментозной терапии): с одной стороны, она может и не понадобиться, потому что, в отличие от ренальной денервации, непосредственно после установки устройства можно проконтролировать и его эффективность в отношении артериовенозного сброса с немедленным снижением уровня АД, что позволит исключить плацебо-эффект. С другой стороны, после процедуры устройство можно пропальпировать в паховой области, причем это может сделать и сам пациент. Помимо данных исследований, начат глобальный регистр (NCT01885390), в который планируется включить 100 пациентов с резистентной АГ после данной процедуры для оценки долгосрочной эффективности и безопасности. Кроме того, планируется и дальнейшая техническая оптимизация устройства и процедуры формированием шунта меньшего калибра (например, диаметром 2–3 мм), чтобы в зависимости от диаметра моделировать выраженность снижения уровня АД, разрабатываются подходы для уменьшения повреждения венозной стенки и профилактики гиперплазии интимы.

#### **Абляция каротидного тельца**

Хеморецепторы каротидных телец подобны хеморецепторам аортальных телец. Они реагируют на снижение в крови концентрации кислорода или уровня рН, а также косвенно (за счет изменения рН) на изменение уровня концентрации в крови двуокси углерода. Информация о химических характеристиках крови передается по афферентным волокнам языкоглоточного нерва в центральную нервную систему и используется для управления дыханием, кровообращением и другими функциями организма. Известно, что при АГ отмечается повышенная чув-

ствительность каротидного тельца, хотя механизмы пока неизвестны. Было показано, что увеличение чувствительности каротидного тельца предшествует повышению уровня АД у лиц с различными вариантами АГ [27–28]. В небольшом рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании дезактивация каротидных хеморецепторов при помощи гипероксии (вдыхание 100 % кислорода) приводила к уменьшению активности мышечных симпатических нервов у больных АГ без медикаментозной терапии, в то время как в контрольной группе уровень давления не изменялся [29, 30]. Данные результаты позволяют предположить, что повышенная чувствительность хеморецепторов может способствовать развитию АГ посредством увеличения активности симпатической нервной системы. Это предположение подтверждают клинические данные у пациентов после удаления каротидных телец по другим причинам (например, бронхиальная астма и ХОБЛ): через 5 дней после двустороннего вмешательства у больных с сопутствующей АГ отмечалось уменьшение уровня АД со 170 до 130 мм рт. ст., которое сохранялось на протяжении 6 месяцев, в то время как у пациентов без АГ существенных изменений уровня АД не отмечалось [31]. В настоящее время результаты по односторонней или двусторонней абляции каротидных телец по поводу АГ недоступны, но продолжаются первые пилотные исследования.

#### **Нейроваскулярная декомпрессия ствола мозга**

Экспериментальные исследования показали, что компрессия (в связи со сдавлением извитыми артериями, в основном задней нижней мозжечковой) ростральных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в зоне IX и X пар черепно-мозговых нервов приводит к повышению уровня АД и активности симпатической нервной системы [32, 33], а микроваскулярная декомпрессия при хирургических вмешательствах по поводу различной патологии нервной системы — к снижению уровня АД [34]. В нескольких пилотных исследованиях через 3 месяца после нейроваскулярной декомпрессии отмечалось снижение уровня АД [35] одновременно с уменьшением активности мышечных симпатических нервов [36]. Однако долгосрочные результаты были значительно менее многообещающими, так как через 18–24 месяца после вмешательства отмечалось повышение уровня АД и активности мышечных симпатических нервов до исходных значений [36, 37]. В любом случае для определения места данного метода в лечении пациентов необходимы рандомизированные кон-

тролируемые исследования, а также разработка специальных критериев и алгоритмов на основе анализа магнитно-резонансной томографии, что позволило бы определить пациентов, у которых компрессия приводит к повышению активности симпатической нервной системы и уровня АД и у которых, следовательно, данный подход будет наиболее эффективен.

#### **Нейростимуляция глубоких структур головного мозга и спинного мозга**

Модуляция активности головного мозга уже доказала свою эффективность в лечении заболеваний, резистентных к другим видам лечения — например, при болевых синдромах [38], нарушениях двигательной активности [39], а также при изучении ответа сердечно-сосудистой системы на нагрузку [40, 41]. Электростимуляция периаквадуктального (PAG) или перивентрикулярного (PVG) серого вещества приводит к изменению частоты сердечных сокращений, уровня АД, а также к изменению уровня АД в ортостазе, которое зависит от места стимуляции [42]. Эти данные свидетельствуют об участии данных структур в модуляции состояния автономной нервной системы, и, как следствие, регуляции уровня АД, что подтверждается экспериментальными исследованиями [43–45]. Возможность использования данного метода при АГ была впервые подтверждена у пациентов с болевым синдромом — стимуляция сопровождалась как снижением уровня АД, так и улучшением барорефлекторной чувствительности [46, 47]. Однако на сегодняшний день вся информация ограничивается клиническими случаями или сериями случаев [46–48], и необходимы дальнейшие исследования с определением оптимальной локализации стимуляции, показаний и эффективности.

Схожие данные были получены и при электростимуляции спинного мозга, которая уже зарекомендовала себя при болевом синдроме, периферическом заболевании сосудов и рефрактерной стенокардии [49]. В исследованиях на животных было показано, что стимуляция спинного мозга приводит к снижению уровня АД [50] преимущественно за счет активации парасимпатической системы [51], а также к выраженной вазодилатации сосудов кожи в экспериментах на крысах [52–54]. Предполагается, что стимуляция приводит к активации афферентных волокон в задних рогах спинного мозга с выделением кальцитонингенсвязанного пептида (CGRP). CGRP представляет собой 37-аминокислотный полипептид, который запасается и высвобождается из нервных окончаний как в центральной, так и в периферической нервной системе, в том числе в волокнах, иннер-

вирующих сердце, периферических и церебральных кровеносных сосудах и почках. Помимо других многочисленных функций, данный нейропептид является мощным вазодилататором, что также может способствовать снижению уровня АД. Клинических данных, подтверждающих эти наблюдения, крайне мало. У пациентов без повышения уровня АД стимуляция спинного мозга в области T5–T6 приводила к снижению (хоть и не достигнутому статистической значимости) уровня АД [55]. В сравнительном исследовании у пациентов с АГ (n = 6) и без АГ (n = 9) в остром эксперименте определялась лишь тенденция к снижению уровня АД и частоты сердечных сокращений [56] у пациентов с исходно высоким уровнем давления. Однако, возможно, необходима длительная стимуляция, что также требует изучения, как и выбор оптимального уровня и режима стимуляции спинного мозга для коррекции АД.

### Заключение

Таким образом, разрабатываемые интервенционные подходы представляются очень перспективными, особенно с учетом положительных, хотя и ограниченных, клинических данных. Однако все они требуют дальнейшего изучения для подтверждения эффективности и безопасности, определения целевой популяции и предикторов эффективности, а также долгосрочных эффектов, в том числе по влиянию на жесткие конечные точки. Поэтому на ближайшие десятилетия медикаментозная терапия, вероятнее всего, сохранит свои лидирующие позиции в лечении больных АГ, и в краткосрочной перспективе преодоление врачебной инертности и улучшение приверженности пациентов лечению являются главными стратегиями для достижения оптимальных результатов лечения больных АГ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 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. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in 5 European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10–17.
3. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *J Am Med Assoc.* 2010;303(20):2043–50.

4. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult to control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011;34(1):87–90. doi: 10.1038/hr.2010.183.
5. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013;31(4):766–774. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
6. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834–835. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.067
7. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J et al. High rates of nonadherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855–861. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063
8. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1099–1107. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
9. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63(3):451–458. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
10. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet.* 2012;380(9841):591–600. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60825-3
11. Lobo M, de Belder M, Cleveland T, Collier D, Dasgupta I, Deanfield J et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. *Heart.* 2015;101(1):10–16. doi:10.1136/heartjnl-2014-307029
12. Звартай Н. Э., Зверев Д. А., Конради А. О. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии — быть или не быть? Артериальная гипертензия. 2014;20(2):155–156. doi: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126>. [Zvartau NE, Zverev DA, Konradi AO. Renal denervation in resistant hypertension — to be or not to be? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2014;20(2):155–156. doi: <http://dx.doi.org/10.18705/1607-419x-2014-20-2-125-126>. In Russia].
13. Thrasher TN. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(4): R1044-R1053.
14. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(15):1254–1258.
15. Alnima T, Scheffers I, De Leeuw PW, Winkens B, Jongen-Vancraybex H, Tordoir JH et al. Sustained acute voltage-dependent blood pressure decrease with prolonged carotid baroreflex activation in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(8):1665–1670.
16. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):765–773. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008
17. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term

- follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152–158.
18. Hoppe UC, Brandt M–C, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(4):270–276.
19. Zhang J, Zhou S, Xu G. Carotid baroreceptor stimulation: a potential solution for resistant hypertension. *Intervent Neurol*. 2013;2(3):118–122. doi: 10.1159/000357167
20. Faul J, Schoors D, Brouwers S, Scott B, Jerrentrup A, Galvin J et al. Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. *J Vasc Surg*. 2014;59(4):1078–1083. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.069
21. Rubattu S, Calvieri C, Pagliaro B, Volpe M. Atrial natriuretic peptide and regulation of vascular function in hypertension and heart failure: implications for novel therapeutic strategies. *J Hypertens*. 2013;31(6):1061–72.
22. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol*. 2014;99(2):312–9.
23. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2012;35(5):487–91.
24. Korsheed S, Eldehni MT, John SG, Fluck RJ, McIntyre CW. Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3296–302.
25. Brouwers S, Droogmans S, Dolan E, Galvin J, Dupont A, Van Camp G et al. A prospective non-randomized open label multicenter study to evaluate the effect of an iliofemoral arteriovenous fistula on blood pressure in patients with therapy-resistant hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34: S654–5.
26. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1634–41.
27. Tan ZY, Lu Y, Whiteis CA, Simms AE, Paton JF, Chapple MW, Abboud FM. Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. *Circ Res*. 2010;106(3):536–545. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.206946
28. Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, Przybylski J. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res*. 1982;16(3):163–172.
29. Siński M, Lewandowski J, Przybylski J, Bidiuk J, Abramczyk P, Ciarka A et al. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2012;35(5):487–491. doi: 10.1038/hr.2011.209
30. Sinski M, Lewandowski J, Przybylski J, Zalewski P, Symonides B, Abramczyk P et al. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2014;37(9):858–862. doi: 10.1038/hr.2014.91
31. Winter B, Whipp BJ. Immediate effects of bilateral carotid body resection on total respiratory resistance and compliance in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2004;551:15–21.
32. Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK, Dujovny M, Semba A, Cook EE. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. II. Observations in an experimental nonhuman primate model. *Ann Surg*. 1985;202(2):253–261.
33. Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T et al. Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension*. 1997;29(1Pt2):514–518.
34. Yamamoto I, Yamada S, Sato O. Microvascular decompression for hypertension — clinical and experimental study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1991;31(1):1–6.
35. Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R. Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet*. 1998;352(9126):446–449.
36. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke*. 2009;40(1):47–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.518670
37. Frank H, Schobel HP, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R. Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke*. 2001;32(12):2950–2955.
38. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(12):699–709.
39. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2009;301(1):63–73.
40. Basnayake SD, Hyam JA, Pereira EA, Schweder PM, Brittain JS, Aziz T et al. Identifying cardiovascular neurocircuitry involved in the exercise pressor reflex in humans using functional neurosurgery. *J Appl Physiol*. 2011;110(4):881–891.
41. Green AL, Wang S, Purvis S, Owen SL, Bain PG, Stein JF et al. Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans. *J Physiol*. 2007;578(Pt2):605–612.
42. Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ. Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *J Physiol*. 2002;539(Pt2):615–621.
43. Green AL, Wang S, Owen SL, Xie K, Liu X, Paterson DJ et al. Deep brain stimulation can regulate arterial blood pressure in awake humans. *Neuroreport*. 2005;16(16):1741–1745.
44. Carrive P, Bandler R. Control of extracranial and hind limb blood flow by the midbrain periaqueductal grey of the cat. *Exp Brain Res*. 1991;84(3):599–606.
45. Carrive P, Bandler R. Viscerotopic organization of neurons subserving hypotensive reactions within the midbrain periaqueductal grey: a correlative functional and anatomical study. *Brain Res*. 1991;541(2):206–215.
46. Green AL, Wang S, Bittar RG, Owen SL, Paterson DJ, Stein JF et al. Deep brain stimulation: a new treatment for hypertension? *J Clin Neurosci*. 2007;14(6):592–595.
47. Pereira EA, Wang S, Paterson DJ, Stein JF, Aziz TZ, Green AL. Sustained reduction of hypertension by deep brain stimulation. *J Clin Neurosci*. 2010;17(1):124–127.
48. Sverrisdottir YB, Green AL, Aziz TZ, Bahuri NF, Hyam J, Basnayake SD et al. Differentiated baroreflex modulation of sympathetic nerve activity during deep brain stimulation in humans. *Hypertension*. 2014;63(5):1000–10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02970
49. Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Smith HS, Hirsch JA. Analysis of growth of interventional techniques in managing chronic pain in Medicare population: A 10-year evaluation from 1997 to 2006. *Pain Physician*. 2009;12(1):9–34.
50. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ et al. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation*. 2005;111(24):3217–3220.
51. Olgin JE, Takahashi T, Wilson E, Verecke A, Steinberg H, Zipes DP. Effects of thoracic spinal cord stimulation on cardiac autonomic regulation of the sinus and atrioventricular nodes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(5):475–481.

52. Linderoth B, Herregodts P, Meyerson BA. Sympathetic mediation of peripheral vasodilation induced by spinal cord stimulation: Animal studies of the role of cholinergic and adrenergic receptor subtypes. *Neurosurgery*. 1994;35 (4):711–719.

53. Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Barron KW. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol*. 1997;272 (2Pt2): H950–957.

54. Tanaka S, Komori N, Barron KW, Chandler MJ, Linderoth B, Foreman RD. Mechanisms of sustained cutaneous vasodilation induced by spinal cord stimulation. *Auton Neurosci*. 2004;114 (1–2):55–60.

55. Schultz DM, Musley S, Beltrand P, Christensen J, Euler D, Warman E. Acute cardiovascular effects of epidural spinal cord stimulation. *Pain Physician*. 2007;10 (5):677–685.

56. Schultz DM, Zhou X, Singal A, Musley S. Cardiovascular effects of spinal cord stimulation in hypertensive patients. *Pain Physician*. 2011;14 (1):1–14.

**Информация об авторах:**

Звартау Надежда Эдвионовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Researcher, Department for Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Hypertension, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre.

## Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика

**Б. А. Руденко, А. С. Шаноян, А. Ш. Ахадова,  
В. Ю. Власов, Е. Ю. Андреевко, С. А. Бойцов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Контактная информация:**

Руденко Борис Александрович,  
ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России,  
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Мо-  
сква, Россия, 101990.  
E-mail: borisrudenko@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию  
02.07.15 и принята к печати 30.07.15.*

### Резюме

В статье проводится обзор и анализ результатов различных исследований (в том числе рандомизированных — Symplicity I, II, III), изучающих клиническую эффективность метода ренальной денервации в лечении различной патологии сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензии (АГ), недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца и других. Метод почечной денервации основан на радиочастотной деструкции симпатических нервных сплетений, находящихся в стенках почечных артерий. Изначально положительный опыт денервации в лечении АГ (рандомизированные исследования Symplicity I и Symplicity II) сменился более осторожным клиническим подходом после окончания рандомизированного исследования Symplicity III. В этом исследовании почечная денервация приводила к значимому снижению артериального давления (АД) после процедуры; тем не менее не выявлено существенных различий в величине снижения АД (первичная конечная точка) между группой денервации (основная группа) и группой фиктивной денервации (контрольная группа). Клиническая безопасность метода (вторичная конечная точка) была доказана отсутствием различий в частоте развития осложнений (сосудистые осложнения в месте пункции, развитие стеноза почечной артерии, прогрессирование почечной недостаточности и другие) между основной и контрольными группами. Помимо этого, подгрупповой анализ в исследовании Symplicity III показал высокую эффективность почечной денервации в лечении АГ у пациентов моложе 65 лет и пациентов белой расы. Также к настоящему времени опубликованы клинические данные, свидетельствующие о клинической эффективности почечной денервации в лечении патологий сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с активацией симпатической нервной системы: хроническая сердечная недостаточность, синдром апноэ во время сна, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма сердца.

**Ключевые слова:** резистентная гипертензия, почечная денервация, Symplicity, хроническая сердечная недостаточность, апноэ во время сна, аритмия

*Для цитирования:* Руденко Б. А., Шаноян А. С., Ахадова А. Ш., Власов В. Ю., Андреевко Е. Ю., Бойцов С. А. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):459–467. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-459-467.

---

---

## Sympathetic renal denervation: randomized trials and clinical practice

**B. A. Rudenko, A. S. Shanoyan, A. Sh. Akhadova,  
V. Yu. Vlasov, E. Yu. Andreenko, S. A. Boytsov**

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Boris A. Rudenko,  
National Research Center for Preventive  
Medicine, 10–3 Petroverigskiy lane,  
Moscow, 101990 Russia.  
E-mail: borisrudenko@inbox.ru

*Received 2 July 2015;  
accepted 30 July 2015.*

---

---

### Abstract

The **objective** of this study is to evaluate the efficacy and safety of renal denervation in patients with resistant hypertension and other cardiovascular diseases. The method of renal denervation is based on radiofrequency-mediated destruction of renal sympathetic nerves going within the renal artery wall. Initial clinical success of renal denervation in Symplicity I and Symplicity II trials was replaced by more cautious approach after results of Symplicity III. In this study the renal denervation resulted in reduction of blood pressure after procedure but failed to prove the significant difference between main group (renal denervation) and group with imitation of denervation (sham-procedure), which was the clinical efficacy endpoint. The safety endpoint was the incidence of 30-day complications (vascular complications at puncture site, occurrence of renal artery stenosis, progression of renal insufficiency). There was no difference in the rate of complications between denervation group and sham-procedure group. Subgroup analysis (according to patients' clinical and demographic characteristics) demonstrated the clinical efficacy of renal denervations in patients younger than 65 years and in Caucasian patients. There are also clinical data, indicating clinical efficacy of renal denervation in the treatment of cardiovascular diseases, associated with high activity of sympathetic nervous system: chronic heart failure, sleep apnea, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias.

**Key words:** resistant hypertension, renal denervation, Symplicity, chronic heart failure, sleep apnea, arrhythmias

*For citation: Rudenko BA, Shanoyan AS, Akhadova ASh, Vlasov VYu, Andreenko EYu, Boytsov SA. Sympathetic renal denervation: randomized trials and clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):459–467. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-459-467.*

Патологическая активация симпатической нервной системы как следствие хронических стрессовых воздействий на современного человека является одним из основных провоцирующих факторов развития артериальной гипертензии (АГ). Механизм развития гипертонической болезни (ГБ) включает три главных компонента: повышение сердечного выброса, повышение периферического сопротивления за счет вазоконстрикции и увеличение объема циркулирующей крови [1].

Современная фармакотерапия ГБ представлена различными препаратами центрального и перифери-

ческого действия, блокирующими звенья патологической цепочки развития АГ на различных уровнях. Тем не менее хорошо известно, что определенный класс лекарственных препаратов действует преимущественно на один из механизмов АГ, поэтому монотерапия ГБ столь редко эффективна в современной клинической практике. В реальной жизни для достижения надежного и стойкого антигипертензивного эффекта врачу-кардиологу приходится назначать комбинированную терапию, где количество антигипертензивных препаратов и их дозировка зависят от множества клинических факторов.

Увеличение количества препаратов, их дозировки, а также периодическая необходимость коррекции терапии вследствие снижения ее эффективности, безусловно, снижают приверженность пациентов медикаментозному лечению. Нежелание использовать многокомпонентную терапию, тем более пожизненно, особенно проявляется у больных с малосимптомным либо бессимптомным течением заболевания. Использование немедикаментозных методов лечения, позволяющих снизить потребность в приеме препаратов и добиться надежного долгосрочного эффекта, несомненно, является перспективной альтернативой. Помимо этого, воздействие на повышенную активность симпатической нервной системы позволяет устранить пусковой механизм или первое звено в патогенезе развития ГБ, что придает лечению патогенетический характер.

Немедикаментозное воздействие на симпатические нервы, как один из видов лечебной тактики, рассматривалось еще до появления современной антигипертензивной фармакотерапии. Радикальные хирургические методы грудной, брюшной и тазовой симпатической денервации относительно успешно применялись для снижения артериального давления (АД) у пациентов с так называемой злокачественной АГ. Однако эти операции были сопряжены с высоким риском как осложнений непосредственно после вмешательства, так и отсроченных осложнений, включая дисфункцию желудочно-кишечного тракта и тазовые расстройства [2]. В связи с этим интересы исследователей были направлены на разработку и внедрение малоинвазивных методов симпатической денервации, наиболее изученным и перспективным из которых на сегодняшний день является радиочастотная денервация почечных артерий.

Почечный нерв сопровождает почечную артерию на всем протяжении и расположен в адвентиции. Суть методики заключается в селективной денервации почки методом радиочастотной абляции (РЧА). Устройство для РЧА вводится в просвет почечной артерии через стандартный бедренный доступ с применением эндоваскулярной катетерной технологии. После серии экспериментальных и клинических работ [3–6], свидетельствующих о стойком антигипертензивном эффекте почечной денервации, к концу 2011 года были опубликованы результаты двух многоцентровых исследований Symplicity I и Symplicity II.

Когортное исследование Symplicity HTN-1 не являлось рандомизированным, его задачами были оценка безопасности процедуры и сравнительный анализ показателей АД до и после денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной АГ [7]. В исследование было

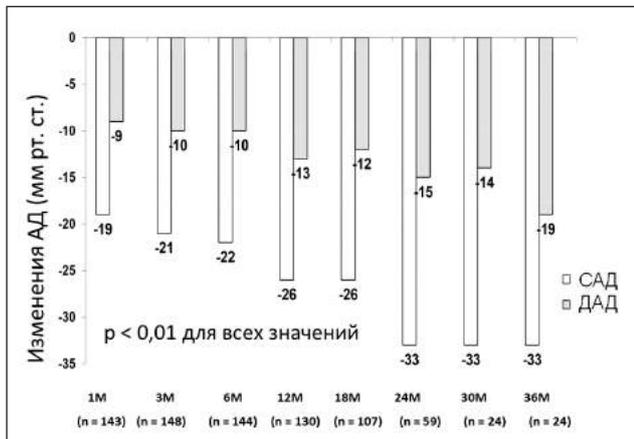
включено 153 пациента в 5 центрах, находящихся в Европе и Австралии. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше, систолическое АД (САД) > 160 мм рт. ст. (> 150 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом 2-го типа), скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD > 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, терапия тремя и более антигипертензивными препаратами (в том числе 1 диуретик), отсутствие вторичной АГ. Первичной конечной точкой служили величина снижения АД и безопасность проведения денервации почечных артерий; оценка этих показателей проводилась до вмешательства и спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после процедуры. Вторичной конечной точкой считали влияние процедуры на функцию почек. Следует обратить внимание на исходную характеристику включенных пациентов: в среднем они получали одновременно 4,7 препарата из группы антигипертензивных средств и, несмотря на это, среднее АД составило 177/101 мм рт. ст.

Всем пациентам была проведена двусторонняя денервация через бедренный доступ, в среднем выполнено по 4 абляции с каждой стороны. Длительность процедуры составила в среднем 40 минут. Из 153 больных у 149 (97%) операция прошла без осложнений. В 1 случае развилась диссекция почечной артерии во время установки катетера до подачи энергии радиоволн в эту артерию, нарушение успешно устранили стентированием. В 3 случаях отмечены локальные осложнения в области бедренного доступа (гематома, псевдоаневризма), были назначены антибиотики и анальгетики. После выполнения абляции симпатических почечных нервов АД снизилось на -19/-9, -21/-10, -22/-10, -26/-13, -26/-12, -33/-15, -33/-14 и -33/-19 мм рт. ст. спустя 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев соответственно (рис. 1). Никаких отдаленных нежелательных явлений после вмешательства не отмечалось: не зафиксированы случаи аневризмы или стеноза почечной артерии, что было подтверждено многократными исследованиями, включая ангиографию почек через 14–30 суток после вмешательства и магнитно-резонансную ангиографию через 6 месяцев.

Также положительные результаты были получены в многоцентровом исследовании Symplicity HTN-2, которое, в отличие от Symplicity HTN-1, было рандомизированным [8]. В исследовании участвовали 24 центра из Европы, Австралии и Новой Зеландии. Критерии включения и исключения были аналогичны таковым в исследовании Symplicity HTN-1.

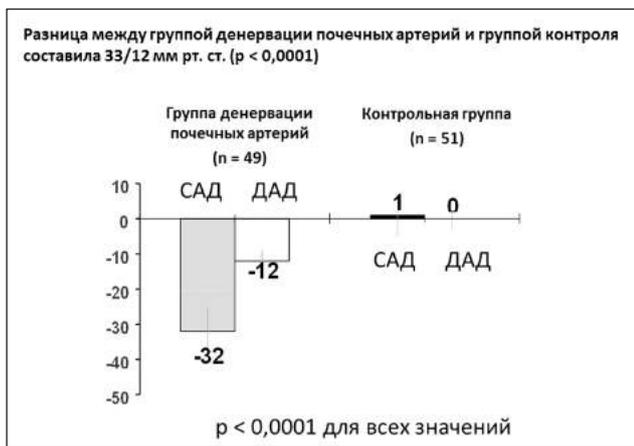
Включенные 106 пациентов были рандомизированы на 2 группы: в 1-й (основной) группе (n = 52) была выполнена абляция почечных нервов, пациенты 2-й (контрольной) группы (n = 54) по-

**Рисунок 1. Результаты исследования Symplicity I: динамика артериального давления**



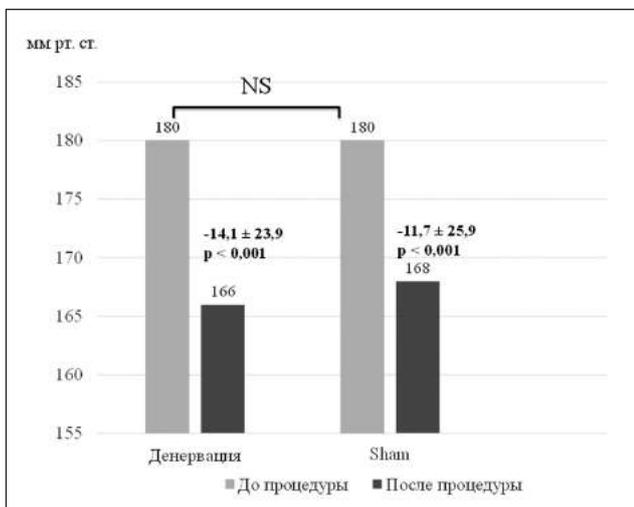
**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

**Рисунок 2. Результаты исследования Symplicity II: оценка первичной конечной точки**



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

**Рисунок 3. Результаты Symplicity III: изменения офисного систолического артериального давления через 6 месяцев**



лучали только медикаментозную терапию. Всем пациентам исходно выполняли визуализацию почечных артерий (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, дуплексное сканирование или ангиографию) для исключения гемодинамически значимых стенозов и аномалий строения.

Первичной конечной точкой служила динамика офисного САД через 6 месяцев (средняя величина по результатам трехкратного измерения АД в кабинете врача). Вторичными конечными точками были: непосредственная периоперационная безопасность, частота отсроченных осложнений (снижение скорости клубочковой фильтрации > 25% от исходного уровня или возникновение стеноза почечной артерии > 60%, подтвержденное ангиограммой спустя 6 месяцев), комбинированная кардиоваскулярная конечная точка (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть и другое), а также изменение 24-часового «амбулаторного» АД. Исследование завершили 49 (94%) из 52 пациентов группы, в которой проводили ренальную денервацию и 51 (94%) пациент из 54 больных контрольной группы. В основной группе отмечено среднее снижение САД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В контрольной группе изменений АД по сравнению с исходным средним АД не отмечено (рис. 2).

Серьезных осложнений, связанных с процедурой, отмечено не было. Функция почек, которую оценивали по концентрации сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации, за 6 месяцев в обеих группах существенно не изменилась. В исследовании также был проведен подгрупповой анализ результатов в зависимости от исходных демографических характеристик (пол, возраст) и наличия сахарного диабета. Необходимо отметить, что существенное снижение АД, сопоставимое с основной группой (32/12 мм рт. ст.), наблюдалось во всех подгруппах независимо от возраста пациента, пола и наличия диабета.

Оценивая результаты Symplicity II, закономерным образом возникает вопрос, каким образом снижение АД сказалось на тактике лечения больных и показателях качества жизни. Относительная молодость метода ренальной денервации и непродолжительность отдаленного наблюдения не позволяют судить о снижении количества основных осложнений ГБ и увеличения выживаемости. Тем не менее улучшению параметров качества жизни можно дать предварительную оценку. Как показали результаты исследования, у больных после ренальной денервации значительно снизилось общее количество потребляемых антигипертензивных

**ИЗМЕНЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ  
ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ В ИССЛЕДОВАНИИ SYMPLICITY II**

	<b>Контрольная группа</b>	<b>Группа денервации почечных артерий</b>	<b>p</b>
Количество препаратов (среднее ± стандартное отклонение)	5,1 ± 1,5	4,6 ± 1,6	0,023
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	47,5%	35,0%	0,025
Симпатолитики центрального действия	57,5%	32,5%	0,002

препаратов (табл.). Из отдельных групп препаратов существенно снизилось потребление ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и симпатолитиков центрального типа действия. Препараты последней группы обладают угнетающим воздействием на центральную нервную систему (особенно у пожилых людей), поэтому к их назначению прибегают, как правило, при неэффективности основных используемых на сегодняшний день медикаментов периферического воздействия ( $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики).

Результаты пилотного исследования Symplicity I и рандомизированного исследования Symplicity II во многом предопределили широкое распространение метода почечной денервации, преимущественно в развитых странах Европы. Исследование Symplicity III отличалось от предыдущих как по месту проведения, так и по дизайну [9]. В исследовании Symplicity III принимали участие 88 центров медицинских центров США, общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации, составило 535. Принцип рандомизации составил 2:1; 364 пациентам выполнена собственно процедура ренальной денервации, 171 пациенту — так называемая фиктивная процедура (sham procedure), при которой происходила всего лишь имитация инвазивного лечения: установка диагностического катетера и проведение ангиографии. Необходимо отметить, что принцип двойного слепого исследования сохранялся на последующих стадиях наблюдения за пациентом — ни лечащий врач, ни больной не знали, какой тип процедуры (основной или фиктивный) был выполнен. Результаты в основной группе и группе контроля оценивались по двум критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения офисного САД через 6 месяцев, вторичной конечной точкой эффективности — величина снижения САД через 6 месяцев по данным суточного мониторирования АД. Конечной точкой

безопасности являлась частота развития каких-либо клинических или морфологических осложнений в исследуемых группах в течение 6-месячного периода наблюдения (летальность, появление или прогрессирование почечной недостаточности, возникновение кризового течения АГ, появление стеноза почечной артерии, вмешательства на почечной артерии).

Результаты работы оказались достаточно неожиданными: исследование, которое задумывалось как наиболее объективное вследствие двойного «ослепления», оставило без ответа множество вопросов. Через 6 месяцев в группе проведения почечной денервации отмечено значительное снижение величины офисного САД (первичная конечная точка эффективности): разница до и после лечения составила  $14,13 \pm 23,93$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Казалось бы, подобные результаты — свидетельство эффективности почечной денервации. Тем не менее при анализе шестимесячных клинических результатов в группе sham procedure выяснилось, что и у больных с имитацией почечной денервации произошло значительное снижение АД после процедуры (на  $11,74 \pm 25,94$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ) (рис. 3). При этом значимой разницы в степени снижения АД между группами не было выявлено. Аналогичные данные были получены в отношении АД, регистрируемого при амбулаторном суточном мониторинге: в группе проведения почечной денервации лечение привело к значимому снижению среднего амбулаторного САД — разница до и после составила  $6,75 \pm 15,11$ ,  $p < 0,001$ ; в группе фиктивной денервации давление также достоверно снижалось —  $4,79 \pm 17,25$ ,  $p < 0,001$  (значимых различий между группами также не было получено). Таким образом, на основании полученных данных возможно сделать двоякие выводы — как об эффективности почечной денервации, если сравнивать показатели АД до и после процедуры, так и об отсутствии преимуществ лечения по сравнению с контрольной группой (где проводилась

имитация почечной денервации). Еще один вывод, который можно сделать по результатам исследования Symplicity III, — значимый лечебный плацебо-эффект в контрольной группе. Тем не менее здесь возникают вопросы относительно критериев включения и дизайна исследования: в частности, каким образом у пациентов с резистентной гипертензией, несмотря на многокомпонентную терапию, фиктивное вмешательство сопровождалось выраженной клинической эффективностью?

Несмотря на первоначально кажущуюся парадоксальность, результаты Symplicity III способствовали формированию дифференцированного подхода к клиническому применению этого метода. Одна из важнейших находок исследования — то, что не всех пациентов с резистентной АГ целесообразно лечить почечной денервацией, поскольку патологическая активация симпатической нервной системы — важнейший, но не единственный механизм развития АГ. Подтверждением этому может послужить подгрупповой анализ результатов в обеих группах в зависимости от исходных клинических и демографических характеристик. Так, при оценке воздействия почечной денервации в различных возрастных группах выявлено, что значимое положительное влияние метода на уровень АД наблюдалось у пациентов моложе 65 лет и американцев белой расы. Соответственно, у больных старше 65 лет и афроамериканцев существенных различий между группами почечной денервации и sham procedure не было выявлено. И если различия в возрастных подгруппах могут быть объяснены более высокой активностью симпатической нервной системы у молодых больных и ее инволюционными изменениями в пожилом возрасте, то отсутствие эффекта денервации у афроамериканцев требует дальнейшего исследования. По-видимому, значительная часть больных негроидной расы, включенных в Symplicity III, могла существенно повлиять на результаты исследования. Эта особенность Symplicity III является важным отличием от исследования Symplicity II, которое проводилось в Европе, где процент больных негроидной расы, подвергшихся рандомизации, был незначительным.

Если результаты клинической эффективности денервации в Symplicity III представляются неоднозначными и еще долгое время будут предметом дискуссий и дополнительного анализа (возможно, с использованием дополнительных статистических методов), то результаты клинической безопасности представляются более определенными. По данным 6-месячного наблюдения, между группами денервации и sham procedure не было выявлено значимых различий по критериям клинической безопасности

(общее количество клинических осложнений, летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт, прогрессирование хронической почечной недостаточности, увеличение концентрации креатинина после процедуры). В обеих группах не было отмечено случаев дополнительных вмешательств на почечной артерии из-за стеноза или диссекции. Более того, кризовое течение АГ наблюдалось в 2 раза реже в группе почечной денервации (2,6%) по сравнению с группой sham procedure (5,3%), но эти различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,1$ ).

Резюмируя анализ результатов Symplicity III, необходимо еще раз остановиться на недостатках дизайна исследования. Первый вопрос: почему фиктивная процедура в группе контроля приводила к значимому снижению АД? По-видимому, основной критерий включения в исследование (офисное АД более 160 мм рт. ст.) не отражает истинного распространения резистентной АГ, и в исследование Symplicity III могло попасть большое количество пациентов с реактивной АГ. Отсутствие специальных требований к опыту оперирующего персонала в основной группе (где выполнена почечная денервация) также является существенным недостатком дизайна исследования, поскольку это не позволяет унифицировать выполнение процедуры во всех участвующих центрах. Несмотря на большое количество медицинских центров (более 80 на всей территории США), практический опыт оперирующего персонала фактически не учитывался при включении в протокол рандомизированного исследования. Из 140 эндоваскулярных специалистов, принимавших участие в исследовании, 120 выполняли процедуру почечной денервации впервые. Косвенным подтверждением низкой эффективности выполняемой процедуры послужили средние показатели снижения САД после денервации: если в Symplicity III они составили 14 мм рт. ст., то в исследованиях Symplicity I и II (где принимали участие специалисты с большим эндоваскулярным опытом) — снижение АД составило почти в 2 раза больше — 25 мм рт. ст.

Таким образом, подводя итог анализа Symplicity III, необходимо остановиться на двух клинических аспектах этого исследования: клинической безопасности и клинической эффективности. В первом аспекте результаты исследования выглядят убедительными: отсутствие значимых различий в частоте госпитальных осложнений между основной и контрольной группами говорит о том, что процедура денервации технически безопасна и не ухудшает течения АГ. Таким образом, этот метод лечения вполне может быть рекомендован при неэффективности многокомпонентной терапии

либо низкой приверженности терапии по различным причинам (ухудшение качества жизни, побочные эффекты препаратов, отсутствие субъективного улучшения самочувствия и другое). Относительно аспекта клинической эффективности результаты Simplicity III, несмотря на отсутствие доказанных преимуществ почечной денервации, продемонстрировали необходимость избирательного подхода к применению данного метода при лечении больных АГ. Подгрупповой анализ в зависимости от исходных клинико-демографических факторов продемонстрировал значительно меньшую эффективность почечной денервации у определенных категорий пациентов, в частности, у больных старше 65 лет и лиц негроидной расы. С одной стороны, эти результаты подтверждают гипотезу о том, что развитие АГ может быть обусловлено не только гиперактивацией симпатической нервной системы — хорошо известна, например, так называемая систолическая АГ у пожилых пациентов вследствие атеросклеротической ригидности аорты и магистральных сосудов. С другой стороны, полученные в Simplicity III результаты, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности метода, ставят новые задачи перед будущими исследованиями, прежде всего, поиск пациентов-респондеров с ожидаемым положительным эффектом от почечной денервации.

Необходимо отметить, что разнообразие патофизиологических процессов, пусковым механизмом которых является гиперактивация симпатической нервной системы, не исчерпывается АГ. Результаты крупных клинических исследований позволяют предположить, что денервация почечных артерий дает положительный эффект не только в отношении снижения АД, но и в отношении других патологий, вызванных хронической симпатической гиперактивностью.

В исследовании Witkowski A. I. и соавторов (2011) были изучены клинические эффекты ренальной денервации у 10 пациентов с сочетанием резистентной АГ, нарушением толерантности к глюкозе и дыхательным апноэ. Были исследованы следующие клинические параметры: динамика АД после процедуры, тест толерантности к глюкозе, концентрация гликированного гемоглобина, индекс апноэ-гиппноэ. Через 6 месяцев после проведенного лечения среднее снижение САД и диастолического АД составило 34/13 мм рт. ст. [10].

Существенные изменения наблюдались в результатах теста толерантности к глюкозе и содержании гликированного гемоглобина: средняя концентрация глюкозы после нагрузки составила 7,0 ммоль/л до проведения почечной абляции

и 6,4 ммоль/л через 6 месяцев ( $p = 0,05$ ), концентрация гликированного гемоглобина снизилась с 6,1 до 5,6% ( $p < 0,05$ ). Индекс апноэ-гиппноэ также претерпел существенные изменения через 6 месяцев: 16,3 событий за час до лечения и 4,5 — после лечения ( $p = 0,059$ ).

В исследовании OLOMOUCI был включен 51 пациент с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности (III и IV функционального класса по NYHA) [11]. Больные были рандомизированы в следующие группы: группа проведения почечной денервации + медикаментозная терапия (31 пациент) и группа медикаментозной терапии (20 пациентов). Через год после проведенного лечения у больных в группе почечной денервации наблюдалось существенное изменение следующих показателей: увеличение фракции выброса левого желудочка ( $25 \pm 12\%$  до лечения,  $31 \pm 14\%$  после лечения,  $p < 0,01$ ), снижение конечно-диастолического объема левого желудочка ( $с 96 \pm 13$  до  $85 \pm 28$  мл,  $p < 0,01$ ), снижение конечно-систолического объема левого желудочка ( $с 70 \pm 29$  до  $59 \pm 27$  мл,  $p < 0,01$ ), снижение концентрации натрийуретрического пептида ( $с 5,897 \pm 3,558$  до  $1,852 \pm 1,247$  пмоль/л,  $p < 0,01$ ). При этом среднее снижение САД у пациентов с почечной денервацией составило 32 мм рт. ст., диастолического АД — 12,5 мм рт. ст. Необходимо отметить, что у пациентов в контрольной группе, где проводилась только медикаментозная терапия, значимых изменений ни одного из вышеперечисленных факторов не отмечалось.

Другая перспективная область применения почечной денервации — лечение нарушений ритма сердца. Несмотря на небольшой объем клинических наблюдений, первые результаты исследований в этой области выглядят многообещающе. Одним из самых распространенных негативных последствий структурной перестройки сердца на фоне АГ является гипертрофия левого желудочка. Хорошо известно, что гипертрофия левого желудочка ведет к нарушению диастолической функции, расширению полости левого предсердия, что в свою очередь является основным пусковым механизмом развития фибрилляции предсердий. Совершенно логичным является предположение, что уменьшение гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции после почечной денервации может сопровождаться снижением частоты развития фибрилляции предсердий. Подтверждение этому клиническому эффекту уже можно найти в клинических исследованиях. В рандомизированном отечественном исследовании была проведена радиочастотная изоляция устьев легочных вен у 27 пациентов с резистентной АГ и хронической формой фибрилляции предсердий [12].

У 13 из этих пациентов радиочастотную изоляцию провели одновременно с почечной денервацией. На протяжении года наблюдения рецидивы фибрилляции предсердий отсутствовали у 29% больных в группе радиочастотной абляции устьев легочных вен и у 69% больных в группе комбинированного вмешательства (РЧА + почечная денервация),  $p = 0,033$ . Также в отечественном исследовании (Покушалов Е. А. и соавторы, 2013) были изучены результаты комбинированного радиочастотного воздействия у 35 пациентов с АГ и фибрилляцией предсердий [13]. Комбинированное лечение (почечная денервация в сочетании с радиочастотной изоляцией устьев легочных вен) приводила не только к снижению АД, но и к существенно большему снижению рецидивов фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами, где выполнялась только изоляция устьев почечных вен.

На сегодняшний день существуют клинические подтверждения, что снижение симпатической активности после ренальной денервации может приводить к снижению частоты желудочковых нарушений сердечного ритма. Так, в исследовании Афинского университета, результаты которого были представлены на сессии Американской коллегии кардиологов в 2013 году, почечная денервация была выполнена 14 пациентам с резистентной АГ и различными нарушениями ритма сердца [14]. Через месяц после проведенного лечения было отмечено значимое снижение желудочковой эктопической активности: средняя частота желудочковых экстрасистол снизилась с 2,23 до 0,39 эпизода в час ( $p = 0,019$ ). При этом также наблюдалось значимое снижение наджелудочковой эктопической активности: частота всех наджелудочковых событий снизилась с 1,62 эпизода в час (перед проведением почечной абляции) до 0,72 эпизода в час (через месяц после лечения),  $p = 0,039$ .

В заключение необходимо отметить, что, учитывая последние научные данные, применение почечной денервации не ограничивается лечением резистентной АГ и ее осложнений, а, возможно, и клинически эффективно при различных заболеваниях, обусловленных патологической активацией симпатической нервной системы. Учитывая относительную молодость метода, отдаленные наблюдения ограничены непродолжительным сроком, и убедительных научных данных об улучшении отдаленного прогноза после почечной денервации нет. Тем не менее многие клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о безопасности метода и отсутствии осложнений, связанных с техническими особенностями процедуры. Всё это оправдывает целесообразность

использования почечной абляции наряду с медикаментозной терапией в комплексном лечении различных сердечно-сосудистых патологий.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Volobuev AN, Koshev VI, Petrov ES. Biophysical principles of hemodynamics. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2010. 215 p.
2. Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, Perera GA, Thaler H. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *Am J Med.* 1960;28:188–221.
3. Takahashi H, Iyoda I, Yamasaki H, Takeda K, Okajima H, Sasaki S et al. Retardation of the development of hypertension in DOCA-salt rats by renal denervation. *Jpn Circ J.* 1984;48(6):567–574.
4. Iversen BM, Kvam FI, Matre K, Ofstad J. Resetting of renal blood autoregulation during acute blood pressure reduction in hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1998;275(2 Pt. 2):R343–R349.
5. OcHagan KP, Thomas GD, Zambraski EJ. Renal denervation decreases blood pressure in DOCA-treated miniature swine with established hypertension. *Am J Hypertens.* 1990;3(1):62–64.
6. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(9):932–34.
7. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373(9671):1275–81.
8. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation.* 2012;126(25):2976–2982.
9. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393–401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670.
10. Witkowski AI, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58(4):559–65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
11. Taborsky M. The effect of renal denervation in patients with advanced heart failure: The OLOMOUC I study. Presented at: European Society of Cardiology Congress; August 27, 2012; Munich, Germany.
12. Pokushalov EI, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1163–70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036. Epub 2012 Sep 5.
13. Покушалов Е. А., Романов А. Б., Артеменко С. Н. Циркулярные изоляции легочных вен в сочетании с денервацией почечных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий и резистентной артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии.*

2013;71:19–25. [Pokushalov EA, Romanov AB, Artemenko SN. Circular pulmonary vein isolation in combination with renal artery denervation in patients with atrial fibrillation and resistant arterial hypertension. Vestnik aritmologii. 2013;71:19–25. In Russian].

14. Tsioufis K. Ventricular arrhythmia episodes may decrease after renal denervation in resistant hypertensive patients. ACC meeting. 2013;15:58.

**Информация об авторах:**

Руденко Борис Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Шаноян Артём Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Ахадова Анна Шакировна — врач кардиологического отделения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Власов Всеволод Юрьевич — научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Андреевко Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России;

Бойцов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

**Author information:**

Boris A. Rudenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Artyom S. Shanoyan, MD, PhD, Head, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Anna Sh. Akhadova, MD, PhD, Physician, Cardiology Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Vsevolod Yu. Vlasov, MD, Researcher, Cath Laboratory Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Elena Yu. Andreenko, MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Cardiology and Molecular Genetics Scientific Department, National Research Center for Preventive Medicine;

Sergey A. Boytsov, MD, PhD, DSc, Professor, Director, National Research Center for Preventive Medicine.

## Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения

**В. А. Сулимов, А. В. Родионов, А. А. Светанкова**

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Контактная информация:**

Родионов Антон Владимирович,  
ГБОУ ВПО «ПМГМУ им. И. М. Сечено-  
ва» Минздрава России,  
ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, Москва,  
Россия, 119991.  
E-mail: rodionov@mma.ru

*Статья поступила в редакцию  
16.06.15 и принята к печати 04.08.15.*

### Резюме

Ренальная денервация — новый перспективный метод лечения резистентной артериальной гипертензии, получающий всё более широкое распространение. В последние годы эта процедура представляет интерес не только как метод дополнительного снижения артериального давления у пациентов, не отвечающих на стандартную антигипертензивную терапию, но и как способ воздействия на другие синдромы и заболевания, патогенетически связанные с гиперактивностью симпатической нервной системы. В статье представлен обзор клинических исследований ренальной денервации при инсулинорезистентности и сахарном диабете, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, синдроме обструктивного апноэ во время сна, фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. Несмотря на противоречивые результаты исследований ренальной денервации у больных артериальной гипертензией, накапливается всё больше данных о положительном влиянии процедуры на углеводный обмен, динамику гипертрофии левого желудочка и фракции выброса. Весьма интересны, хотя и ограничены, результаты исследований ренальной денервации у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна, а также у лиц с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Появляется всё больше данных о безопасности ренальной денервации при хронической болезни почек. В настоящее время продолжается изучение ренальной денервации в различных когортах пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, сахарный диабет, инсулинорезистентность, синдром обструктивного апноэ во время сна, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек

*Для цитирования: Сулимов В. А., Родионов А. В., Светанкова А. А. Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):468–476. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-468-476.*

---

---

## Renal denervation beyond resistant hypertension treatment: current perspectives

V. A. Sulimov, A. V. Rodionov, A. A. Svetankova

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

Corresponding author:

Anton V. Rodionov,  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical  
University, 6/1 B. Pirogovskaya street,  
Moscow, 119991 Russia.  
E-mail: rodionov@mma.ru

Received 16 June 2015;  
accepted 4 August 2015.

---

---

### Abstract

Renal denervation is a novel promising approach for resistant hypertension management and it is getting more widespread. In recent years, this procedure has been studied not only as a method of additional reduction of blood pressure in non-responders to standard antihypertensive therapy, but also as a way of influencing other syndromes and diseases, which are related to sympathetic hyperactivity. The article provides a review of clinical trials of renal denervation in patients with insulin resistance and diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy, heart failure, obstructive sleep apnea syndrome, atrial fibrillation and chronic kidney disease. Despite the controversial results of studies of renal denervation in patients with hypertension, there are more clinical data on the positive effect of the procedure on carbohydrate metabolism, left ventricular hypertrophy reduction and ejection fraction. The results of studies of renal denervation in patients with obstructive sleep apnea syndrome, as well as in patients with paroxysmal atrial fibrillation, are very interesting, though limited. There are more data on the safety of renal denervation in patients with chronic kidney disease. There are a lot of ongoing trials of renal denervation in different cohorts.

**Key words:** hypertension, resistant hypertension, renal denervation, diabetes mellitus, insulin resistance, sleep obstructive apnea syndrome, atrial fibrillation, chronic kidney disease

*For citation: Sulimov VA, Rodionov AV, Svetankova AA. Renal denervation beyond resistant hypertension treatment: current perspectives. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):468–476. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-468-476.*

Ренальная денервация (РДН) — один из новейших методов интервенционного лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ), внедренный в клиническую практику в 2007 году. Суть метода заключается в термическом повреждении афферентных и эфферентных симпатических почечных нервов с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА) [1]. На сегодняшний день в мире при помощи РДН пролечено свыше 5000 пациентов, активно проводятся клинические исследования. Так, на момент написания статьи на портале <http://clinicaltrials.gov> зарегистрировано около 150 продолжающихся и завершенных клинических исследований вышеупомянутой тематики.

На протяжении трех лет основное внимание исследователей привлекала антигипертензивная эффективность РДН, которую изучали в серии исследований Symplicity HTN [2–5]. По данным первого когортного нерандомизированного многоцентрового исследования Symplicity HTN-1 (n = 153), через 6 и 12 месяцев после РЧА почечных нервов артериальное давление (АД) снизилось соответственно на 25/11 и 25/15 мм рт. ст. [2]. В рамках 3-летнего наблюдения когорты Symplicity HTN-1 показано, что с течением времени после денервации снижение АД происходит даже у пациентов, которые исходно не реагировали на вмешательство [3].

В рандомизированное исследование Symplicity HTN-2 включено 106 пациентов: в первой группе

(52 пациента) планировалось выполнение РДН, больные второй (контрольной) группы (54 пациента) получали только медикаментозную терапию. Исследование завершили 49/52 (94%) пациентов из группы, в которой проводили РДН, и 51/54 (94%) пациент из контрольной группы. В основной группе через 6 месяцев отмечено снижение АД на 32/12 мм рт. ст. при исходном среднем АД 178/96 мм рт. ст. В группе контроля динамики АД по сравнению с исходным средним АД отмечено не было. Общее количество «респондеров» (достижение целевого АД или снижение АД  $\geq 10$  мм рт. ст.) в основной группе достигло 84% [4]. Согласно последним результатам наблюдения за пациентами из основной группы Symplicity HTN-2, на протяжении 3-летнего периода сохраняется устойчивое снижение АД, достигающее 33/14 мм рт. ст. [5].

На основании результатов Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 года, выполнение РДН показано пациентам в следующей клинической ситуации: резистентная АГ (неэффективность 3 и более антигипертензивных препаратов), исключение симптоматической АГ, нормальная анатомия почечных артерий, а также расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (класс рекомендаций I C) [6, 7].

Неожиданными стали результаты слепого контролируемого исследования Symplicity HTN-3, в котором пациентов с резистентной АГ распределяли в отношении 2:1: в первой группе проводили РДН ( $n = 364$ ), во второй — симуляцию инвазивного вмешательства ( $n = 171$ ). Первичной конечной точкой была динамика офисного систолического АД (САД) через 6 месяцев. В основной группе снижение АД составило  $14,1 \pm 23,9$  мм рт. ст., в группе контроля (фальш-процедура) —  $11,7 \pm 25,9$  мм рт. ст., то есть различия были статистически незначимыми [8]. В качестве причин неуспешности терапии эксперты назвали преимущественное воздействие на проксимальные отделы почечных артерий, значительную долю афроамериканцев в исследуемой популяции, недостаточный опыт операторов и недоучет исходной комплаентности пациентов [9]. Отмечено, что чем больше РЧ-воздействий было нанесено, тем лучше были результаты процедуры [8]. В исследовании Symplicity HTN-3 подтверждена безопасность РДН и намечены возможные причины низкого ответа на вмешательство; результаты также подчеркивают необходимость разработки надежных практических методов для определения эффективности абляции почечных нервов [9].

Дальнейшие исследования РДН при резистентной АГ ориентированы на изучение новых

поколений катетерных технологий, в частности, мультиэлектродных катетеров Symplicity Spyrat (Medtronic) и EnligHTN (St. Jude Medical), в том числе в условиях рандомизированных контролируемых исследований с фальш-процедурой [10].

В ходе клинических исследований стало очевидно, что РДН не только снижает АД, но и оказывает благоприятное воздействие на течение других патофизиологических процессов, вызванных хронической симпатической гиперактивностью. В настоящее время опубликован ряд ограниченных пилотных исследований, посвященных эффективности РДН за пределами ее антигипертензивного действия.

### Сахарный диабет и инсулинорезистентность

Одной из наиболее перспективных ниш применения РДН представляется воздействие на углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью. В исследовании Mahfoud с соавторами (2013) изучено влияние РДН на метаболизм глюкозы и динамику АД у пациентов с резистентной АГ. В анализ включено 50 больных: 37 выполнена двухсторонняя РДН, 13 пациентов составили контрольную группу. Показатели глюкозы, инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина, резистентность к инсулину (модель оценки гомеостаза НОМА-IR) были исследованы до процедуры и через 1 и 3 месяца. Через 3 месяца после РДН уровень глюкозы натощак снизился с  $118 \pm 3,4$  до  $108 \pm 3,8$  мг/дл ( $p = 0,039$ ). Показатель инсулина натощак снизился с  $20,8 \pm 3,0$  до  $9,3 \pm 2,5$  мМЕ/мл ( $p = 0,006$ ), уровень С-пептида — с  $5,3 \pm 0,6$  до  $3,0 \pm 0,9$  нг/мл ( $p = 0,002$ ). Через 3 месяца индекс НОМА-IR снизился с  $6,0 \pm 0,9$  до  $2,4 \pm 0,8$  ( $p = 0,001$ ). В контрольной группе существенных изменений АД и метаболических маркеров не отмечалось. Таким образом, в исследовании показано, что РДН не только снижает АД, но и улучшает метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину [11]. Механизм влияния РДН на углеводный метаболизм заключается, по-видимому, в первичном уменьшении симпатической активации, снижении высвобождения катехоламинов и, как следствие, уменьшении их контринсулярной активности [12].

В исследовании Томского Научно-исследовательского института кардиологии (Фальковская А. Ю. и соавторы, 2014) включено 25 пациентов, к концу 6-месячного периода наблюдения исследование завершили 14. В результате отмечалось не только значимое снижение офисного АД ( $-22,7/-9,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,0005/0,01$ ), и средне-

суточного АД ( $-10,4/-5,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,01/0,02$ ), но и существенное снижение уровня базальной гликемии (с  $9,3 \pm 3,1$  до  $7,2 \pm 1,4$  ммоль/л,  $p = 0,04$ ), в среднем на  $2,0$  ммоль/л [13].

Имеющиеся результаты открытых исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии РДН на уровень гликемии, однако эти данные нуждаются в проверке в крупномасштабных контролируемых исследованиях.

В настоящее время продолжается открытое контролируемое исследование Tsioufis С. с соавторами, в рамках которого изучают влияние РДН на инсулинорезистентность и мышечную симпатическую нервную активность у пациентов с метаболическим синдромом. Продолжается набор больных, авторы планируют включить в исследование 60 пациентов. Показатели резистентности к инсулину (модель оценки гомеостаза НОМА-IR) и мышечной симпатической нервной активности будут оценивать через 3 и 12 месяцев после РДН [14].

### Гипертрофия левого желудочка

Как известно, гипертрофия левого желудочка является одним из независимых предикторов сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим до получения данных о влиянии РДН на так называемые твердые конечные точки кардиоваскулярных осложнений весьма интересно оценить роль РДН в снижении суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска.

В исследовании Brandt М.С. и соавторов (2012) включено 46 пациентов, которым была проведена двухсторонняя РДН; 18 пациентов составили контрольную группу. Всем пациентам исходно, а также через 1 и 6 месяцев после РДН, выполняли трансторакальную эхокардиографию. Снижение АД через 1 и 6 месяцев после процедуры составило  $22,5/7,2$  и  $27,8/8,8$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$ ). Толщина межжелудочковой перегородки после РДН существенно уменьшилась: исходно —  $14,1 \pm 1,9$  мм, через 1 месяц —  $13,4 \pm 2,1$  мм, через 6 месяцев —  $12,5 \pm 1,4$  мм ( $p = 0,007$ ), индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился со  $112,4 \pm 33,9$  до  $103,6 \pm 30,5$  и  $94,9 \pm 29,8$  г/м<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,001$ ). Также снизилось время изоволюмического расслабления (исходно —  $109,1 \pm 21,7$  мс, через 6 месяцев —  $85,6 \pm 24,4$  мс,  $p = 0,006$ ), при этом фракция выброса существенно увеличилась ( $63,1 \pm 8,1\%$  по сравнению с  $70,1 \pm 11,5\%$  через 6 месяцев,  $p < 0,001$ ). В контрольной группе значительных изменений по данным эхокардиографии не выявлено [15].

В исследовании Schirmer S.H. с соавторами (2014) показано влияние РДН на снижение АД,

частоты сердечных сокращений и массы миокарда левого желудочка, а также на улучшение его диастолической функции. РДН выполнена 66 пациентам с резистентной АГ, результаты оценивали через 6 месяцев после процедуры. Через 6 месяцев после РДН САД и диастолическое АД (ДАД) снизилось со  $172,9 \pm 3,0 / 92,5 \pm 2,3$  до  $151,3 \pm 3,2 / 85,5 \pm 1,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), что соответствует снижению на  $18,8 \pm 2,9$  мм рт. ст. Пульсовое давление снизилось с  $81,8 \pm 2,9$  до  $69,0 \pm 2,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Индекс массы миокарда левого желудочка в течение 6 месяцев уменьшился с  $61,5 \pm 2,0$  до  $53,4 \pm 1,5$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Параметр E/A, определяющий диастолическую функцию, увеличился с  $0,84 \pm 0,04$  до  $1,01 \pm 0,06$  ( $p = 0,001$ ). За 6 месяцев отмечено снижение значения волны E с  $252,0 \pm 8,5$  до  $227,6 \pm 5,7$  мс ( $p = 0,010$ ). При тканевой доплерографии отмечено увеличение скорости раннего наполнения, E' (среднее септальное и латеральное E'), с  $6,73 \pm 0,25$  см/с перед проведением РДН до  $7,47 \pm 0,26$  см/с за время наблюдения ( $p = 0,013$ ), что свидетельствует о восстановлении движения митрального клапана в диастолу. Максимальное значение скорости раннего наполнения, E, увеличилось с  $66,9 \pm 2,6$  до  $72,9 \pm 2,1$  см/с ( $p = 0,013$ ). Учитывая одновременное повышение E и E', соотношение E/E' среднее (показатель скорости наполнения левого желудочка) не изменилось ( $10,6 \pm 0,5$  до процедуры,  $10,4 \pm 0,4$  при последующем наблюдении) [16].

Имеющиеся данные свидетельствуют об уменьшении толщины стенки левого желудочка у пациентов после РДН, однако остается открытым вопрос, является это просто результатом снижения АД или собственным плейотропным действием денервации.

### Хроническая сердечная недостаточность

Двадцать лет назад идея применения бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности совершила серьезный прорыв в фармакотерапии, опровергая устои классической фармакологии. Попытку применения РДН с целью снижения симпатической активности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью можно рассматривать как продолжение этого направления. Надо отдать должное смелости исследователей: в отличие от назначения бета-блокаторов, эффект от которых прекращается через несколько часов, авторы использовали методику, действие которой продолжается годы; при этом исходно многие пациенты с хронической сердечной недостаточностью отнюдь не страдают повышенным АД.

В пилотное исследование REACH-Pilot, оценивающее влияние РДН у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включено 7 больных (средний возраст — 69 лет). Важно отметить, что среднее АД составило 112/65 мм рт. ст., и через 6 месяцев не было отмечено значимой тенденции к снижению АД ( $\Delta$  САД  $-7,1 \pm 6,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,35$ ;  $\Delta$  ДАД  $-0,6 \pm 4,0$  мм рт. ст.,  $p = 0,88$ ). За время наблюдения не отмечалось эпизодов симптомной гипотензии и синкопальных состояний. Функция почек оставалась стабильной (динамика уровня креатинина  $-5,7 \pm 8,4$  мкмоль/л,  $p = 0,52$ ; мочевины  $-1,0 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p = 0,33$ ). У всех больных значительно возросли показатели теста с 6-минутной ходьбой (средний прирост —  $27,1 \pm 9,7$  м). На протяжении 6 месяцев после РНД у пациентов с хронической сердечной недостаточностью осложнений не отмечено; более того, результаты исследования продемонстрировали улучшение общего самочувствия и увеличение толерантности к физической нагрузке [17].

### Хроническая болезнь почек

Пожалуй, одним из самых непростых вопросов, связанных с перспективами применения РДН, является возможность выполнения процедуры у пациентов с хронической болезнью почек. С одной стороны, этот вопрос касается безопасности вмешательства: не ухудшит ли РДН функцию почек как за счет собственно денервации, так и за счет развития рентгеноконтрастной нефропатии? С другой стороны, возникает вопрос, может ли сама по себе хроническая болезнь почек стать в перспективе показанием к проведению РДН.

Прежде всего, показатели функции почек оценивались в основных исследованиях Symplicity. При 3-летнем наблюдении за когортой больных Symplicity HTN-1 не выявлено диагностически значимого снижения функции почек. Через 36 месяцев показатели сывороточного креатинина составили  $99,9 \pm 35,8$  мкмоль/л по сравнению с исходными значениями  $84,0 \pm 20,2$  мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации составила  $78,0 \pm 26,2$  по сравнению с  $83,5 \pm 19,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно [3]. Аналогично в исследовании Symplicity HTN-2 негативной динамики со стороны функции почек выявлено не было [4, 5].

Изучению почечной гемодинамики и состоянию функции почек было посвящено отдельное исследование Mahfoud F. с соавторами (2012), в которое включено 88 пациентов, подвергнутых РДН, и 12 человек в группе контроля. Отмечено снижение индекса резистентности почечных артерий с  $0,691 \pm 0,01$  исходно до  $0,674 \pm 0,01$  и  $0,670 \pm 0,01$

( $p = 0,037/0,017$ ) через 3 и 6 месяцев соответственно. Средние показатели цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, а также экскреция альбумина с мочой после РДН, не изменялись, однако количество пациентов с микроальбуминурией и макроальбуминурией уменьшилось [18].

В 2013 году Bött O. (2013) с соавторами сообщили о серии наблюдений за пациентами после РДН ( $n = 64$ ), среди которых было 8 больных с расчетной СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом показатели функции почек (креатинин, СКФ, цистатин С, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин [NGAL]) через 3 месяца наблюдения оставались неизменными [19].

Как известно, у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается снижение почечного кровотока. Адекватное охлаждение в почечной артерии во время РЧА возможно только при удовлетворительном кровотоке; при недостаточном возможно повышение температуры, что приведет к автоматической остановке процедуры или повреждению почечной артерии. Кроме того, у больных со сниженной СКФ существенно возрастает риск рентгеноконтрастной нефропатии.

В пилотное исследование Hering D. с соавторами (2012) включено 15 пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии (средняя СКФ 31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и средним АД  $174 \pm 22 / 91 \pm 16$  мм рт. ст., несмотря на комбинированную антигипертензивную терапию (в среднем  $5,6 \pm 1,3$  препарата). У 6 пациентов для снижения экспозиции контрастного вещества выполнена СО<sub>2</sub>-ангиография. Через 12 месяцев снижение АД составило 33/19 мм рт. ст., что соответствует результатам исследований у больных с сохраненной функцией почек. Независимо от типа контрастирования показатели СКФ, креатинина плазмы и цистатина С на протяжении 6 месяцев значимо не изменялись ( $31,2 \pm 8,9$  по сравнению с  $29,04 \pm 7,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,22$ ;  $186,7 \pm 57,3$  по сравнению с  $217,4 \pm 60,0$  мкмоль/л,  $p = 0,28$ ;  $2,14 \pm 0,15$  по сравнению с  $1,99 \pm 0,67$  мг/л,  $p = 0,74$  соответственно). Кроме того, отмечалась незначимая тенденция к уменьшению микроальбуминурии. На основании анализа данных суточного мониторинга АД у этих пациентов авторы также отметили улучшение суточного профиля АД [20].

В еще одном пилотном исследовании Ott C. и соавторы (2015) показали эффективность и безопасность РДН у 27 пациентов с 3–4 стадией хронической болезни почек. Через 12 месяцев после РДН офисное АД снизилось на  $20 \pm 20$  ( $p < 0,001$ ) /  $8 \pm 14$  мм рт. ст. ( $p = 0,005$ ), среднесуточное АД — на  $9 \pm 14$  ( $p = 0,009$ ) /  $4 \pm 7$  мм рт. ст. ( $p = 0,019$ ), СКФ повысилась на  $1,5 \pm 10$  мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,009$ ) [21].

Несмотря на то, что на сегодняшний день пока рано говорить об активном улучшении функции почек на фоне РДН, имеющиеся данные определенно свидетельствуют о том, что эта процедура безопасна даже у пациентов с достаточно тяжелой хронической болезнью почек.

### **Синдром обструктивного апноэ во время сна**

Согласно современным классификациям, синдром обструктивного апноэ во время сна рассматривается как самостоятельная, причем весьма распространенная причина вторичной АГ. По некоторым данным, до 64% случаев резистентной АГ ассоциированы с синдромом обструктивного апноэ во время сна [22]. Несмотря на то, что традиционно лечение синдрома обструктивного апноэ во время сна подразумевает назначение CPAP-терапии (от англ. *continuous positive airway pressure* — лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях), тем не менее влияние гиперсимпатикотонии в патогенезе синдрома обструктивного апноэ во время сна и его осложнений стало предпосылкой к изучению роли РДН в лечении этого заболевания.

В работе Witkowski A. с соавторами (2011) показано, что РДН приводит не только к улучшению метаболических показателей и снижению инсулинорезистентности, но и к положительной динамике результатов полисомнографии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна. У 8 из 10 пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна была отмечена положительная динамика в виде существенного уменьшения индекса апноэ-гипопноэ по данным полисомнографии. Лишь 2 больным после процедуры потребовалось назначение CPAP-терапии. Эти результаты представляются чрезвычайно интересными и перспективными, так как, в отличие от однократно проводимой процедуры РДН, CPAP-терапия представляет собой хронический метод лечения, существенно снижающий качество жизни многих пациентов, особенно в начале лечения [23].

При анализе промежуточных данных регистра Symplicity, представленных в мае 2015 года, показано, что РДН одинаково эффективна в подгруппах пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и без него, причем в группе лиц с синдромом обструктивного апноэ во время сна применение CPAP/BiPAP-терапии (от англ. *bilevel positive airway pressure* — создание двухуровневого положительного давления в верхних дыхательных путях) существенно не влияло на выраженность гипотензивного действия РДН [24].

### **Фибрилляция предсердий**

Одним из самых интересных и перспективных направлений изучения РДН может стать ее антиаритмическая эффективность. В настоящее время данные о влиянии РДН на частоту нарушений ритма крайне ограничены. Наиболее значимым представляется исследование Е. А. Покушалова и соавторов (2012), в котором изучали частоту рецидивов фибрилляции предсердий у больных, которым одновременно выполнялись РЧА устьев легочных вен и РДН: 14 пациентов были распределены в группу, где проводили только РЧА устьев легочных вен, а 13 пациентам выполняли комбинированное вмешательство. Доля больных с рецидивами фибрилляции предсердий в группе РДН + РЧА устьев легочных вен на протяжении 12 месяцев была меньше по сравнению с контрольной группой, в которой выполняли только РЧА устьев легочных вен (9/13 по сравнению с 4/14, или 69 против 29%) [25].

В настоящее время исследования в этом направлении продолжают. Е. А. Покушалов и Steinberg J. S. планируют набрать 300 пациентов для изучения рецидивов фибрилляции предсердий. Пациенты будут распределены в 2 группы по такому же принципу, что и в предыдущем исследовании. По окончании исследования авторы планируют оценить не только частоту рецидивов фибрилляции предсердий, но и динамику АД, гипертрофии левого желудочка, а также норадреналина и мозгового натрийуретического пептида через 6 и 12 месяцев после РДН [26].

### **«Мягкая резистентная» артериальная гипертензия**

Согласно современным клиническим рекомендациям, в настоящее время показания к РДН ограничены резистентной АГ с АД > 160/90 мм рт. ст. при неэффективности консервативной терапии, что соответствует критериям включения в исследования Symplicity HTN-1 и 2, а сама процедура позиционируется не как замена традиционной терапии, а как ее усиление. Однако возникает вопрос: будет ли столь же эффективна РДН у пациентов с более доброкачественным течением АГ? Клиническую ситуацию, при которой на фоне приема 3 и более антигипертензивных препаратов САД сохраняется на уровне 140–160 мм рт. ст., авторы назвали «мягкой резистентной» АГ.

Kaltenbach В. с соавторами (2013) выполнили РДН 20 пациентам с «мягкой резистентной» АГ. Исходное офисное АД составляло 148,4/83,0 ± 6,6/11,0 мм рт. ст. Через 3 месяца офисное АД снизилось на 5,7/0,6 ± 20,0/8,3 мм рт. ст. ( $p = 0,2$ ),

а через 6 месяцев — на  $13,1/5,0 \pm 13,6/8,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Динамика среднесуточного АД по данным мониторинга через 6 месяцев составила  $11,3/4,1 \pm 8,6/7,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Четверым пациентам в течение первых трех месяцев после РДН удалось снизить дозу и/или количество антигипертензивных препаратов [27].

В исследование аналогичного дизайна Ott С. с соавторами (2013) включено 54 пациента. Через 6 месяцев после РДН офисное АД снизилось в среднем на  $13/7$  мм рт. ст. (САД:  $151 \pm 6$  по сравнению с  $138 \pm 21$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ; ДАД:  $83 \pm 11$  по сравнению с  $75 \pm 11$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Из них 36 пациентам через 6 месяцев выполнено суточное мониторирование АД. Снижение среднесуточного АД составило  $14/7$  мм рт. ст. (САД:  $150 \pm 16$  по сравнению с  $136 \pm 16$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ; ДАД:  $83 \pm 10$  по сравнению с  $76 \pm 10$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). В результате РДН у 51% пациентов офисное АД достигло целевых значений  $< 140/90$  мм рт. ст. [28].

Таким образом, у пациентов с «мягкой резистентной» АГ процедура РДН оказалась эффективна, однако при непрямом сравнении различных клинических исследований складывается впечатление, что чем выше исходное АД, тем больше относительная эффективность РДН. В эту же гипотезу укладываются данные об очень небольшом снижении АД у лиц с хронической сердечной недостаточностью и исходной нормотензией.

Негативные результаты получены в исследовании ( $n = 71$ ) Desch S. с соавторами (2015), особенностью которого является наличие группы слепого контроля, в которой проводили симуляцию инвазивного вмешательства. Исходно САД в дневное время в 1-й группе составило  $144,4 \pm 4,8$  мм рт. ст., во 2-й группе —  $143,0 \pm 4,7$  мм рт. ст. Через 6 месяцев по данным суточного мониторирования САД снизилось на  $7,0$  (95% доверительный интервал, 95% ДИ:  $-10,8; -3,2$ ) мм рт. ст. в группе, где проводилась РДН, и на  $3,5$  (95% ДИ:  $-6,7; -0,2$ ) мм рт. ст. в контрольной группе ( $p = 0,15$ ). Таким образом, в этом исследовании так же, как и в Symplicity HTN-3, не выявлено значимой динамики САД между группами сравнения [29].

В настоящее время идет набор пациентов в нерандомизированное исследование Mahfoud F. и Böhm M., целью которого является изучение эффективности и безопасности РДН у больных АГ и другими заболеваниями, характеризующимися повышенной симпатической активностью. Важной особенностью этого исследования стала возможность использования разных систем РДН, таких как Symplicity Flex Medtronic/Ardian, EnligHTN

St. Jude Medical, Paradise Recor и V2 Vessix. В исследование, которое завершится в 2021 году, планируется включить 1000 пациентов с АГ, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и нарушениями ритма. За время наблюдения будут оценены показатели офисного АД, среднесуточного АД, домашнего мониторирования АД, функция почек, состояние миокарда по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии, изменения частоты сердечных сокращений и динамика нарушений ритма, метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность [30]. Эта работа представляется чрезвычайно интересной и актуальной, так как позволит оценить методику в целом в условиях реальной клинической практики, а также сравнить разные системы РДН.

Подводя итоги, стоит сказать следующее. Нам представляется, что будущее РДН выглядит довольно оптимистичным, причем не только при резистентной АГ, но и при других состояниях, патогенетически сопровождающихся гиперсимпатикотонией. Однако необходимы более крупные и длительные исследования, в первую очередь направленные на изучение прогноза. Создание и изучение новых катетерных технологий позволяет надеяться на активное внедрение РДН уже в ближайшие годы [31–33]. Однако уже сейчас можно полагать, что эра монополии консервативной терапии в области лечения АГ завершается.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Сулимов В. А. читал лекции и проводил исследовательскую работу для компаний Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb;

Родионов А. В. читал лекции и проводил исследовательскую работу для компаний Medtronic, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sandoz;

Светанкова А. А. заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в этой статье. / V. A. Sulimov presented lectures and conducted research for the companies Medtronic, Bayer, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb;

A. V. Rodionov presented lectures and conducted research for the companies Medtronic, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Sandoz;

A. A. Svetankova declares no conflict of interest regarding this paper.

## Список литературы / References

1. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension*. 2009;54(6):1195–1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
3. Krum H, Barman N, Schlaich M. Symplicity HTN-1 Investigators. Results presented at EuroPCR annual meeting 2013, 21–24 May 2013, Paris.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
5. Kandzari DE. Device and Clinical Trial Update: Symplicity and Spyral. Results presented at TCT annual meeting 2013, 28 October 2013, San Francisco.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
7. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, Dimario C et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2149–2157. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154.
8. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M et al. Predictors of blood pressure response in the Symplicity HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(4):219–227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
9. Warchol-Celinska E, Januszewicz A, Prejbisz A, Kądziała J. Renal denervation after the simplicity HTN-3 trial. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014;10(2):75–77. doi: 10.5114/pwki.2014.43509.
10. Ott C, Schmieder RE. Renal denervation for resistant hypertension: past, present, and future. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):577. doi: 10.1007/s11906-015-0577-6.
11. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940–1946. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991869.
12. Maraj S, Patel R, Oliveros R, Sanon S, Dao T, Hur S et al. Potential cardiometabolic benefits of renal artery denervation in diabetics. *J Diabetes Metab*. 2012; S3:007. doi: 10.4172/2155-6156.S3-007.
13. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Семке Г. В., Рипп Т. М. и др. Дополнительные благоприятные эффекты симпатической денервации почек при лечении резистентной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(2):107–112. [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Baev AE, Semke GV, Ripp TM et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus has beneficial effects beyond blood pressure reduction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(2):107–112. In Russian].
14. Tsioufs C. Renal sympathetic denervation in metabolic syndrome (Metabolic syndrome study) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911078>
15. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):901–909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.
16. Schirmer SH, Sayed MM, Reil JC, Ukena C, Linz D, Kindermann M et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1916–1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.
17. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):189–192. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.019.
18. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–424. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870.
19. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Achenbach S, Sedding D, Szardien S et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structure renal damage acutely. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):479–480. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.051.
20. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1250–1257. doi: 10.1681/ASN.2011111062.
21. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Toennes SW, Ewen S, Ditting T et al. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(6):1261–1266. doi: 10.1097/HJH.0000000000000556.
22. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.
23. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziała J, Śliwiński P, Bieleń P et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559–565. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173799.
24. Mahfoud F, Linz D, Mancia G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Schlaich MP et al. Renal artery denervation for treatment of hypertensive patients with or without obstructive sleep apnea and resistant hypertension: Results from the Global SYMPPLICITY Registry. *J Hypertens*. 2015;33: e108. doi: 10.1097/01.hjh.0000467640.39623.b2.
25. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1163–1170. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036.
26. Pokushalov E, Steinberg JS. Renal artery denervation in addition to catheter ablation to eliminate atrial fibrillation (ERADICATE-AF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01873352>.
27. Kaltenbach B, Franke J, Bertog SC, Steinberg DH, Hofmann I, Sievert H. Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(2):335–339. doi: 10.1002/ccd.24557.

28. Ott C, Mahfoud F, Schmied A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R et al. Renal denervation in moderate treatment resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(20):1880–1886. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.023.

29. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1202–1208. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283.

30. Mahfoud F, Böhm M. Influence of catheter-based renal denervation in diseases with increased sympathetic activity [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01888315>.

31. Daemen J, Van Mieghem N. First-in-man radial access renal denervation with the ReCor Radiancе™ catheter. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1209–1212. doi: 10.4244/EIJY14M12\_03.

32. Sievert H, Schofer J, Ormiston J, Hoppe UC, Meredith IT, Walters DL et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1213–1220. doi: 10.4244/EIJY14M12\_01.

33. Verheye S, Ormiston J, Bergmann M, Sievert H, Schwindt A, Werner N et al. Twelve-month results of the Rapid Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Using the OneShot™ Ablation System (RAPID) study. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1221–1229. doi: 10.4244/EIJY14M12\_02.

#### Информация об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Родионов Антон Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Светанкова Анастасия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

#### Author information:

Vitaliy A. Sulimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Anton V. Rodionov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Anastasiya A. Svetankova, MD, PhD Student, Department of Therapy № 1, Medical Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

## Зависимость систолического артериального давления от позиционных изменений магистрального венозного кровотока почки

А. Г. Тонян<sup>1</sup>, В. Л. Медведев<sup>2</sup>, А. С. Татевосян<sup>2</sup>,  
С. А. Тонян<sup>3</sup>, С. Г. Бугаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр «СитиКлиник», Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Многопрофильная клиника «МАММЭ», Краснодар, Россия

<sup>4</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия

### Контактная информация:

Тонян Арсен Грантович,  
ГБОУ ВПО «КГМУ» Минздрава России,  
кафедра урологии, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.  
Тел.: +7(861)274-83-64.  
Факс: +7(861)268-32-84.  
E-mail: tonyanag@rambler.ru

Статья поступила в редакцию  
27.04.15 и принята к печати 18.06.15.

### Резюме

**Цель исследования** — изучение влияния позиционно зависимых изменений магистрального венозного кровотока почки на систолическое артериальное давление (САД). **Материалы и методы.** Проведено измерение АД, скорости кровотока в почечных венах, определены индексы резистентности среди пациентов с патологической подвижностью почки (ППП). По разнице между максимальной и минимальной скоростью кровотока в почечной вене определены группы с нормальным венозным кровотоком, пограничными и значимыми нарушениями венозного оттока. Пациенты классифицировались по степени ротации, которая определялась по сумме углов ротации почки, определенных в трех плоскостях, по данным экскреторных урограмм и ультразвукового исследования (УЗИ), выполненных в клино- и ортостазе: I степень ротации — сумма углов ротации до 40°, II — от 40° до 70°, III — 70° и выше. **Результаты.** Данные исследования показали взаимосвязь САД как со скоростными, так и с резистивными показателями в обоих почечных сосудах. Наблюдается увеличение числа случаев и амплитуды колебаний САД при всех степенях ротации, при этом отмечена прямо пропорциональная зависимость от выраженности патологической подвижности почки. Показана высокая эффективность классификации пациентов с PPP степени ротации, определенной по сумме углов ротации на основе выполненного УЗИ и доплерографии магистральных сосудов почек в шести статических состояниях и в трех координатных плоскостях. Точность распределения составила 89,13%. **Заключение.** Результаты исследования дают основание полагать, что характер изменений в почечных венах влияет на повышение САД. С нашей точки зрения, измерение АД в шести статических состояниях может дать новую оценку физиологической норме АД и помочь в диагностике ранних патогенетических факторов, ответственных за развитие артериальной гипертензии вследствие PPP и позиционно зависимых изменений магистрального венозного кровотока почек.

**Ключевые слова:** полипозиционные исследования, артериальная гипертензия, магистральные почечные вены

Для цитирования: Тонян А. Г., Медведев В. Л., Татевосян А. С., Тонян С. А., Бугаева С. Г. Зависимость систолического артериального давления от позиционных изменений магистрального венозного кровотока почки. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):477–486. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-477-486.

## The association between systolic blood pressure and positional changes of the main renal venous blood flow

A. G. Tonyan<sup>1</sup>, V. L. Medvedev<sup>2</sup>, A. S. Tatevosyan<sup>2</sup>,  
S. A. Tonyan<sup>3</sup>, S. G. Butaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary Medical Center «CityClinic»,  
Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup> Multidisciplinary clinic «МАММЕ», Krasnodar, Russia

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of postgraduate education,  
Moscow, Russia

Corresponding author:

Arsen G. Tonyan,  
Kuban State Medical University, Department  
of Urology, 4 Sedin street, Krasnodar,  
350063 Russia.

Tel.: +7(861)274-83-64.

Факс: +7(861)268-32-84.

E-mail: tonyanag@rambler.ru

Received 27 April 2015;

accepted 18 June 2015.

### Abstract

**Objective.** To assess the impact of the position-dependent changes of the main renal venous blood flow on systolic blood pressure (SBP). **Design and methods.** We measured blood pressure, blood flow in the renal veins, and resistance index in patients with pathological kidney mobility (PKM). Based on the difference between the maximum and minimum velocity of renal venous blood flow several groups were identified, namely, groups with normal venous blood flow, with borderline and severe alterations of venous outflow. Based on the sum of the rotation angles (according to the excretory urogram and ultrasonography wedge and tilt test in three planes), patients were divided into three groups: I rotation degree — sum of rotation angles 40°, II — from 40° to 70°, III — 70° and above. **Results.** We found a relation between SBP and both velocity and resistance indices in both renal vessels. There is an increase in the incidence and amplitude of SBP fluctuations in patients with all rotation degrees with the direct association with the severity of PKM. The classification of PKM patients based on the sum of rotation angles measured by ultrasound and Doppler examinations is highly efficient, and the accuracy was 89,13%. **Results.** The changes in renal veins seem to contribute to the SBP elevation. The measurement of BP in six static states can enable new insight on the physiological BP changes and will help early diagnostics and verification of pathogenic factors responsible for the development of hypertension in patients with PKM and position-dependent changes of the main renal venous flow.

**Key words:** multiplane assessments, arterial hypertension, main renal veins

*For citation: Tonyan AG, Medvedev VL, Tatevosyan AS, Tonyan SA, Butaeva SG. The association between systolic blood pressure and positional changes of the main renal venous blood flow. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):477-486. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-477-486.*

### Введение

Риск сердечно-сосудистых осложнений у больного артериальной гипертензией (АГ) зависит не только от абсолютного уровня артериального давления (АД), но и от колебаний АД на протяжении различных промежутков времени — так называемой вариабельности АД [1]. Выявлена независимая связь между высокой вариабельностью АД

и клиническими исходами в клинических и эпидемиологических исследованиях [2]. В недавно проведенном исследовании Finn-Home Study изучалась прогностическая значимость вариабельности АД при суточном измерении АД [3]. Результаты анализа P. Rothwell и соавторов (2010) показали, что вариабельность клинического систолического АД (САД) является значимым предиктором инсульта, сер-

дечной недостаточности, стенокардии и инфаркта миокарда [4]. В другом исследовании, PAMELLA, долгосрочный риск сердечно-сосудистой смерти напрямую был связан с сезонными, суточными, дневными и ночными колебаниями САД и диастолического АД (ДАД) [5]. Сейчас межвизитная вариабельность АД рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Развитие поражения органов-мишеней у больных АГ повышает риск сердечно-сосудистых осложнений до высокого и очень высокого уровня вне зависимости от уровня повышения АД. Но состояние это является потенциально обратимым, что обуславливает важность своевременной диагностики поражения органов-мишеней у таких больных [7, 8]. Установлено, что острое повышение АД, превышающее порог саморегуляции, в большей степени обладает повреждающим действием на почки, чем постоянно существующая АГ, при которой эти изменения развиваются более медленно. Выявление ранних признаков гипертензивной нефропатии позволяет существенно замедлить исход в терминальную почечную недостаточность, требующую заместительной терапии в виде гемодиализа [9].

Известно, что причиной недостаточной преднагрузки на сердце (вследствие падения общего венозного возврата без абсолютного снижения объема циркулирующей крови) может быть изменение положения тела как причина неэффективной компенсаторной реакции веноконстрикции, направленной на поддержание минутного объема крови [10]. Определено, что повышение давления в почечной вене (до 30 мм рт. ст. от исходного уровня) в течение двух часов вызывает значимое снижение кровотока в почечной артерии и снижение клубочковой фильтрации (с 26 до 8 мл/мин) [11]. Рядом исследований доказано, что повышенное центральное венозное давление является важнейшим фактором ухудшения функции почек и смертности у кардиологических больных [12]. Сегодня, по результатам некоторых исследований, контроль АД является лучшим способом замедлить или предотвратить поражение почек и другие кардиоваскулярные осложнения у больных АГ [13].

**Целью проведенной работы** являлось изучение зависимости систолического АД от позиционно зависимых изменений магистрального венозного кровотока почки.

### Материалы и методы

В амбулаторных условиях обследовано 140 человек с нормальным уровнем системного АД (94 мужчины и 46 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет

(средний возраст  $34,97 \pm 0,87$  года), в анамнезе которых не было указаний на почечную патологию, а клинические, лабораторные и ультразвуковые данные соответствовали нормальному состоянию почек. В исследование не включались пациенты с плохой визуализацией сосудистых ножек почек, с добавочными почечными сосудами. Исключались также пациенты, в анамнезе у которых отмечались повышение АД, опухолевые, воспалительные, аллергические и другие заболевания.

Всем пациентам выполнялось общеклиническое обследование: сбор анамнеза, жалоб, физикальное исследование; проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование для подтверждения состояния здоровья; регистрировалась электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, а также проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, почечных артерий и вен многократным датчиком конвексного формата на ультразвуковом сканере «PHILIPS» HD — 11 XE.

Первоначально в В-режиме выполняли ультразвуковое сканирование почек для исключения возможных аномалий строения, положения, урологической патологии. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД) изучалась возможность визуализации сосудистой ножки почки, архитектура сосудистого русла органа. Затем в триплексном режиме изучался кровоток в дистальных отделах магистральных почечных артерий и вен. Для количественной характеристики ренального кровотока оценивались максимальная ( $V_{max}$ ) и минимальная скорость ( $V_{min}$ ) в магистральной почечной артерии (ПА) с расчетом индексов резистентности (RI). Скорость в магистральных почечных венах (ПВ) регистрировалась при задержке дыхания на неполном выдохе, изучалась максимальная венозная скорость ( $V_{ven\ max}$ ) и минимальная венозная скорость ( $V_{ven\ min}$ ) и вычислялась разница между этими показателями, которую обозначали как  $\Delta V_{ven}$ . По результатам исследования были выделены четыре группы. В первую группу включены лица, у которых  $\Delta V_{ven}$  составляла 10 см/с и менее; во вторую — обследованные с  $\Delta V_{ven}$  от 11 до 15 см/с, третью — пациенты с  $\Delta V_{ven}$  от 16 до 20 см/с и четвертую — больные с  $\Delta V_{ven}$  более 20 см/с. При параметрах  $\Delta V_{ven}$ , превышающих 20 см/сек, картина расценивалась как нарушение оттока по ПВ (Патент на изобретение № 2373856 от 27 ноября 2009 года «Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам») [14, 15].

Анализ полученных данных позволил установить, что у пациентов с разницей максимальной и минимальной скоростей в ПВ ( $\Delta V_{ven}$ ) до 10 см/с

и от 10 до 15 см/с выявляются более низкие показатели RI. Эти две группы были приняты за условную норму.

Группа с разницей венозной скорости  $\Delta V_{\text{ven}}$  от 15 до 20 см/с по индексу резистентности в ПА мало отличается от группы, где этот показатель был выше 20 см/с, занимая промежуточное положение между ней и первыми двумя группами. Эта группа относительно малочисленна, она принята за пограничные изменения венозного оттока.

Наибольшие показатели RI в магистральной почечной артерии получены в группе, где  $\Delta V_{\text{ven}}$  превышает 20 см/с (в среднем RI составил 0,62–0,63 по сравнению с 0,56–0,57 в первых двух группах).

Далее обследована вторая группа из 243 человек с патологической подвижностью почки (ППП). О степени ротации почки судили по данным экскреторных урограмм в клино- и ортостазе по разработанному нами способу (Патент на изобретение № 2242936 от 27 декабря 2004 года), который позволяет определять по экскреторным урограммам, выполненным в горизонтальном и вертикальном положении больного, помимо классической степени скелетотопического опущения почки, еще и углы ротации в сагиттальной, горизонтальной и фронтальной плоскостях по косинусу угла, образованного ротированной почкой, в соответствующих плоскостях.

Этим же 243 пациентам выполняли УЗИ с определением углов ротации при переходе из горизонтального положения в вертикальное (Патент на изобретение № 2339311 от 27 ноября 2008 года) [16, 17]. Для этого вычисляли углы ротации в трех координатных плоскостях:

- угол ротации почки в сагиттальной плоскости по разнице углов, между плоскостью датчика ультразвукового сканирования и сагиттальной плоскостью туловища пациента;
- в горизонтальной плоскости по разнице углов, между плоскостью датчика ультразвукового сканирования и горизонтальной плоскостью туловища пациента;
- во фронтальной плоскости по разнице углов, между плоскостью датчика ультразвукового сканирования и фронтальной плоскостью туловища пациента.

Пациенты классифицировались по степени ротации почки, которая определялась по сумме углов ротации (СУР), определенных в трех плоскостях, по данным экскреторных урограмм и УЗИ, выполненных в клино- и ортостазе: I степень ротации — сумма углов ротации до 40°, II — от 40° до 70°, III — 70° и выше [18].

Пациентам с ППП, включенным в третью группу, были выполнены измерения САД и УЗИ с определением степени ротации и доплерографические исследования в шести статических положениях: на спине, на животе, на правом и левом боку, сидя и стоя.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета лицензионных статистических программ STATISTICA 7.0 (Statsoft Inc., USA) и программы для ЭВМ (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2007612783 от 28 июня 2007 г.), частотного и многомерного анализа соответствий [19–21]. Степень взаимосвязи между группирующими переменными оценивали на основе частотного анализа. Оценку взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена. При коэффициенте корреляции  $r < 0,25$  связь считали слабой, при  $0,25 \leq r < 0,75$  связь расценивали как умеренную, а при  $r \geq 0,75$  — как сильную.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет».

### Результаты

У 35 человек, сформировавших контрольную группу, разность САД ( $\Delta A_{\text{Д}_{\text{снст}}}$ ) в шести статических состояниях не превышала 20 мм рт. ст. У 226 (93%) пациентов с ППП хотя бы в одном статическом состоянии  $\Delta A_{\text{Д}_{\text{снст}}}$  составила более чем 30 мм рт. ст. У 92 пациентов с ППП в 3312 координатных плоскостях и в 1104 статических положениях установлены значимые различия по большинству доплерографических показателей почечного кровотока, по сравнению с группой контроля (табл. 1).

При полипозиционном исследовании (в шести статических состояниях) 92 пациентов в 415 (75,18%) случаях из 552 регистрировались признаки нарушения оттока по почечным венам с одной или с обеих сторон. Результаты исследования взаимосвязи RI правой и левой почки (ЛП) с другими показателями приведены в таблице 2. Указаны статистически значимые коэффициенты корреляции. Наблюдается максимальная положительная корреляция с индексом резистентности левой почки  $RI_{\text{лп}}$  ( $r = 0,6, p < 0,05$ ) и  $\Delta V_{\text{ven}}_{\text{ПП}}$  ( $r = 0,5, p < 0,05$ ), которая оценена как умеренная, и минимальная — с  $\Delta V_{\text{ven}}_{\text{ЛП}}$  (слабая связь,  $r = 0,2, p < 0,05$ ). Максимальная отрицательная корреляция RI правой почечной артерии ( $RI_{\text{пп}}$ ) отмечена с  $V_{\text{min}}_{\text{ПП}}$  и  $V_{\text{min}}_{\text{ЛП}}$  (умеренная связь,  $r = 0,3, p < 0,05$ ) и минимальная корреляция — с  $V_{\text{ven}_{\text{min}}}_{\text{ПП}}$  и  $V_{\text{ven}_{\text{min}}}_{\text{ЛП}}$  (слабая связь, где  $r = 0,2, p < 0,05$ ). Данные результаты указывают

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВОТОКА В МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДАХ  
КОНТРАТЕРАЛЬНЫХ ПОЧЕК В ГРУППЕ КОНТРОЛЯ  
И У ЛИЦ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТЬЮ ПОЧКИ ПРИ ПОЛИПОЗИЦИОННОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ**

Показатели		Контроль (n = 35)	I степень по СУР < 40° (n = 157)	II степень по СУР 40° < 70 (n = 202)	III степень по СУР > 70° (n = 193)
V <sub>max</sub> , см/с	ПП	80,7 ± 1,06	80,68 ± 1,12	76,1 ± 1,24 <sup>#</sup> ▲	78,56 ± 0,95
	ЛП	78,8 ± 1,03	79,1 ± 1,06	75,7 ± 1,07 <sup>#</sup> ▲	77,87 ± 0,95
V <sub>min</sub> , см/с	ПП	33,43 ± 0,46	31,45 ± 0,47*	28,28 ± 0,59 <sup>#</sup>	28,08 ± 0,42 <sup>@</sup>
	ЛП	31,8 ± 0,43	30,03 ± 0,44*	27,49 ± 0,53 <sup>#</sup>	27,27 ± 0,39 <sup>@</sup>
RI	ПП	0,585 ± 0,002	0,61 ± 0,003*	0,629 ± 0,004 <sup>#</sup>	0,643 ± 0,003 <sup>@‡§</sup>
	ЛП	0,596 ± 0,002	0,62 ± 0,003*	0,638 ± 0,004 <sup>#</sup>	0,65 ± 0,003 <sup>@‡§</sup>
V <sub>ven max</sub> , см/с	ПП	23,5 ± 0,48	26,32 ± 0,51*	27,39 ± 0,64 <sup>#</sup>	27,55 ± 0,47 <sup>@</sup>
	ЛП	24,5 ± 0,46	28,32 ± 0,57*	29,80 ± 0,72 <sup>#</sup>	28,5 ± 0,47 <sup>@</sup>

**Примечание:** СУР — сумма углов ротации; ПП — правая почка; ЛП — левая почка; p < 0,05; \* — контрольная группа и 1-я группа; # — контрольная группа и 2-я группа; @ — контрольная группа и 3-я группа; ▲ — 1-я и 2-я группы; ‡ — 1-я и 3-я группы; § — 2-я и 3-я группы. Данные приведены в виде M ± m.

Таблица 2

**ЗАВИСИМОСТЬ ИНДЕКСА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРАВОЙ ПОЧКИ  
ОТ СКОРОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ ПОЧКИ**

Переменные	Коэффициенты корреляции						
	V <sub>ven min</sub> (пп)	V <sub>ven max</sub> (пп)	ΔV <sub>ven</sub> (пп)	V <sub>min</sub> (лп)	RI (лп)	V <sub>ven min</sub> (лп)	ΔV <sub>ven</sub> (лп)
RI <sub>пп</sub>	-0,3	-0,2	0,5	-0,3	0,60	-0,2	0,2

**Примечание:** ЛП — левая почка; ПП — правая почка; V<sub>max</sub>/V<sub>min</sub> — максимальная/минимальная скорости в магистральной почечной артерии; RI — индекс резистентности; V<sub>ven max</sub>/V<sub>ven min</sub> — максимальная/минимальная венозная скорость; ΔV<sub>ven</sub> — разница между максимальной и минимальной венозными скоростями.

на умеренную взаимосвязь между индексом резистентности правой почечной артерии и разностью максимального и минимального венозного давления в правой почечной вене ΔV<sub>ven</sub> ПП, а также с индексом резистентности левой почечной артерии.

Для определения математически обоснованной групповой принадлежности каждого случая, а также точности классификации с учетом полипозиционных исследований (УЗИ и ДГ), применены классификационные матрицы. Точность соответствия принадлежности пациентов контрольной группе (СУР < 40° и ΔV<sub>ven</sub> < 10 см/с) составила 97,6%. Во второй группе (СУР < 40° и 10 < ΔV<sub>ven</sub> < 15 см/с) точность равна 81,5%, в третьей (40° < СУР < 70° и 15 < ΔV<sub>ven</sub> < 20 см/с) — 85,7%, в четвертой (СУР > 70° и ΔV<sub>ven</sub> > 20 см/с) — 87% (Табл. 3).

Таким образом, при учете 552 вариантов оценки гемодинамических особенностей магистрального венозного кровотока у 92 лиц с ППП на основе определения СУР и ΔV<sub>ven</sub> неточность определения групповой принадлежности допущена по этой методике в 60 (10,87%) вариантах из 552.

Важность полипозиционного измерения АД демонстрирует пример, подтверждающий обосно-

ванность применения предложенного алгоритма в практической медицине.

### Клинический пример

У пациентки Л., 1952 года рождения, при полипозиционном (в 6 статических положениях) измерении АД выявлено максимальное САД в положении на животе и на спине (выделено в таблице 4 фиолетовым цветом), минимальное — в основном в положении стоя (выделено желтым цветом). Максимальное ΔАД<sub>сист</sub> составило 113 мм рт. ст., минимальное — 14 мм рт. ст. После комбинированного лечения, включающего как стандартное, применяемое ранее антигипертензивное (комбинация эналаприла и метопролола) лечение, так и позиционное лечение, максимальное ΔАД<sub>сист</sub> составило 47 мм рт. ст., минимальное — 12 мм рт. ст. (табл. 5).

Данные полипозиционного УЗИ больной Л., выполненного способом «dancing ren», представлены в таблице 6. Они показывают, что наибольшая ротация левой почки наблюдается на спине и на левом боку, где СУР равна 77° и 82°. В положении сидя и стоя нарушений кровотока по данным эходоплерографии не выявлено (справа и слева ΔV<sub>ven</sub>

**КЛАССИФИКАЦИОННАЯ МАТРИЦА В ГРУППАХ РАЗДЕЛЕНИЯ  
ПО СУММЕ УГЛОВ РОТАЦИИ И DVVEN**

Группа распределения	Матрица классификации Таблица кластерного анализа Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
	Процент правильного распределения (%)	G 1:1 p = 0,4	G 2:2 p = 0,3	G 3:3 p = 0,2	G 4:4 p = 0,2
G 1:1	97,5	202	2	3	0
G 2:2	81,5	8	119	7	13
G 3:3	85,7	10	1	84	3
G 4:4	87	5	4	4	87
Всего	89,3	225	126	98	103

< 15 см/сек). Значимые нарушения кровотока мы наблюдали в правой почечной вене на спине ( $\Delta V_{\text{вен}}$  равна 22 см/сек), на животе ( $\Delta V_{\text{вен}}$  равна 21 см/сек), на правом боку ( $\Delta V_{\text{вен}}$  равна 20 см/сек) (табл. 7). В левой почке максимальная ротация определена на спине ( $\Delta V_{\text{вен}}$  равна 22 см/сек) и на левом боку ( $\Delta V_{\text{вен}}$  равна 24 см/сек).

### Обсуждение

Возможность развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие колебаний АД сегодня не вызывает сомнений [1, 2]. Определена независимая связь между высокой вариабельностью АД и клиническими исходами, изучена прогностическая значимость вариабельности АД при суточном изменении, при развитии инсульта, сердечной недостаточности, стенокардии и инфаркта миокарда [3, 4]. Межвизитная вариабельность АД сегодня рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Повышение давления в почечной вене (до 30 мм рт. ст. от исходного уровня) в течение двух часов вызывает значимое снижение кровотока в почечной артерии и снижение клубочковой фильтрации (с 26 до 8 мл/мин) [11]. В наших исследованиях было определено, что колебания САД могут быть значительными и при изменении положения тела, и при разных статических положениях.

Повреждающее действие острого повышения АД, роль выявления ранних признаков гипертензивной нефропатии доказана [9]. Однако нет данных об их позиционной зависимости и связи с нарушениями магистрального кровотока почки. В данной работе удалось показать зависимость САД как от скоростных, так и от резистивных показателей в обоих почечных сосудах, что в свою очередь отражает изменения магистрального венозного кровотока.

Сегодня лечение нефроптоза (или, правильнее, патологической подвижности почки) — это лечение осложнений, одним из которых является нарушение магистрального венозного кровотока почки. К тому же следует отметить, что до сих пор нет убедительных данных, демонстрирующих необходимость такого лечения. При нефроптозе предполагается опущение почки, которое происходит за счет сил гравитации, в частности, силы тяжести. В рамках классической механики гравитационное взаимодействие описывается законом всемирного тяготения Ньютона, который определяет характер силы гравитационного притяжения между двумя материальными точками массы. То есть мы имеем дело с законом природы, действующим по формуле

$$F = G \frac{m_1 m_2}{r^2},$$

где  $G$  — гравитационная постоянная,  $m_1$  и  $m_2$  — масса тел,  $r$  — расстояние между ними. При нефроптозе данный закон предполагает опущение почки сверху вниз. Поэтому если говорить о нефроптозе, следует оценивать его не только при переходе из клинов- в ортостаз, но во всех статических положениях: на животе, на спине, на правом боку, на левом боку, сидя и стоя. А, возможно, даже в момент перехода из одного состояния в другое и наоборот. Патологически подвижную почку с предполагаемым опущением с элементами ротации оценивают качественно, или с некоторыми цифровыми выкладками без статистической обработки. Мы не можем с этим согласиться, так как всякая закономерность, имеющая цифровое выражение, может быть интерпретирована каким-либо способом математической оценки с неизменно одним и тем же результатом. Несомненно, о ротации и опущении почки необходимо говорить на языке математики. При этом и диагностика, и предполагаемое лечение, и эф-

Таблица 4

## ПЕРВИЧНОЕ ПОЛИПОЗИЦИОННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Дата →	01.02.13		02.02.13		03.02.13		04.02.13		05.02.13		06.02.13		07.02.13	
	утро АД	вечер АД												
На спине	136/90	149/102	139/95	227/159	136/89	138/82	123/90	142/74	120/94	138/82	123/90	138/82	122/90	140/95
На животе	155/104	167/112	162/92	127/80	151/91	199/111	149/126	143/96	140/90	190/111	149/126	199/111	140/90	143/72
На правом боку	166/100	165/85	123/75	114/73	135/94	145/95	128/84	145/95	159/89	145/95	128/84	145/95	132/82	125/95
На левом боку	134/83	154/101	145/95	145/87	124/68	133/89	128/64	131/76	124/87	124/68	128/64	139/95	128/84	134/83
Сидя	125/91	121/91	143/72	119/78	126/86	181/91	117/69	129/85	119/84	126/86	117/69	162/92	128/64	125/91
Стоя	121/90	171/114	125/95	114/79	117/85	133/93	118/86	138/100	122/94	117/85	118/86	123/75	117/69	121/90
ΔСАД	45	50	37	113	34	63	32	14	39	73	32	76	23	22

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

Таблица 5

## ПОВТОРНОЕ ПОЛИПОЗИЦИОННОЕ ИЗМЕРЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Дата →	19.02.13		20.02.13		21.02.13		22.02.13		23.02.13		24.02.13		25.02.13	
	утро АД	вечер АД												
На спине	124/98	120/80	137/89	142/88	117/74	131/90	130/81	126/94	109/78	123/78	117/79	122/90	122/88	129/101
На животе	152/114	127/87	151/103	145/85	132/71	134/94	129/90	153/95	120/90	170/101	128/92	140/90	157/87	159/104
На правом боку	149/89	119/72	139/97	146/86	129/91	140/94	137/78	143/82	120/76	160/90	129/75	132/82	150/84	143/95
На левом боку	122/70	115/80	149/104	153/78	127/72	124/94	124/81	112/81	120/69	140/91	123/69	123/90	139/77	148/73
Сидя	145/97	121/83	139/79	146/91	117/79	125/85	117/68	122/80	122/90	141/92	125/84	132/90	146/80	149/91
Стоя	151/110	119/105	138/93	135/107	129/79	119/91	118/83	141/93	103/91	174/91	126/86	149/112	146/98	158/101
ΔСАД	30	12	12	18	15	21	20	41	19	47	12	27	35	30

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

УГЛЫ РОТАЦИИ ПОЧКИ В 6 СТАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ БОЛЬНОЙ Л.  
ПО ДАННЫМ ПОЛИПОЗИЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СПОСОБОМ "DANCING REN"

Почка (сторона)	Длина, ширина и углы ротации почки						
	Максим. размер 104 × 49 (мм)	на спине	на животе	на левом боку	на правом боку	сидя	стоя
Левая		91 × 41 мм	97 × 44 мм	91 × 43 мм	94 × 42 мм	90 × 45 мм	98 × 40 мм
Плоскость ротации	Горизонтальная	29°	21°	29°	25°	30°	20°
	Фронтальная	33°	26°	29°	31°	23°	35°
	Сагиттальная	15°	10°	24°	5°	2°	5°
СУР		77°	57°	82°	61°	55°	60°
Правая	103 × 45 мм	98 × 41 мм	93 × 45 мм	88 × 39 мм	84 × 44 мм	86 × 45 мм	90 × 45 мм
Плоскость ротации	Горизонтальная	18°	25°	31°	35°	33°	29°
	Фронтальная	24°	0	30°	12°	0	0
	Сагиттальная	15°	10°	0°	21°	2°	12°
СУР		57°	35°	61°	68°	35°	41°

Примечание: СУР — сумма углов ротации.

ДАННЫЕ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА ПОЧЕК БОЛЬНОЙ Л.  
В ШЕСТИ СТАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Почка	Показатели кровотока	на спине	на животе	на левом боку	на правом боку	сидя	стоя
Левая	ПСС — RI	76–0,65	79–0,62	99–0,64	105–0,62	87–0,55	85–0,54
	$V_{ven\ max/min}$	25–3	15–10	29–5	22–6	15–9	16–11
	$\Delta V_{ven}$	22	5	24	16	6	5
Правая	ПСС — RI	89–0,61	80–0,67	70–0,60	107–0,63	98–0,60	76–0,55
	$V_{ven\ max/min}$	29–7	26–5	22–8	25–5	23–9	23–15
	$\Delta V_{ven}$	22	21	16	20	14	8

Примечание: ПСС — пиковая систолическая скорость (см/с); RI — индекс резистентности;  $V_{ven\ max/min}$  колебания скорости венозного кровотока;  $\Delta V_{ven}$  — разница между максимальной и минимальной скоростью венозного кровотока.

фективность проведенной терапии должны быть оценены таким же образом.

Разработанные нами способы оценки ротации почки дают возможность как диагностировать значимые нарушения магистрального венозного кровотока почки, так и в реальном режиме времени отслеживать динамику процесса. Полипозиционная — в шести статических положениях — ультразвукография позволяет выявить патологическую ротацию в одной из позиций, а доплерография дает информацию о магистральном кровотоке как причине нарушения тканевого кровотока, инициирующего осложненное течение ППП.

Для практической работы мы разработали схему развития нарушений магистрального кровотока почки как предиктора осложнений ППП (рис. 1).

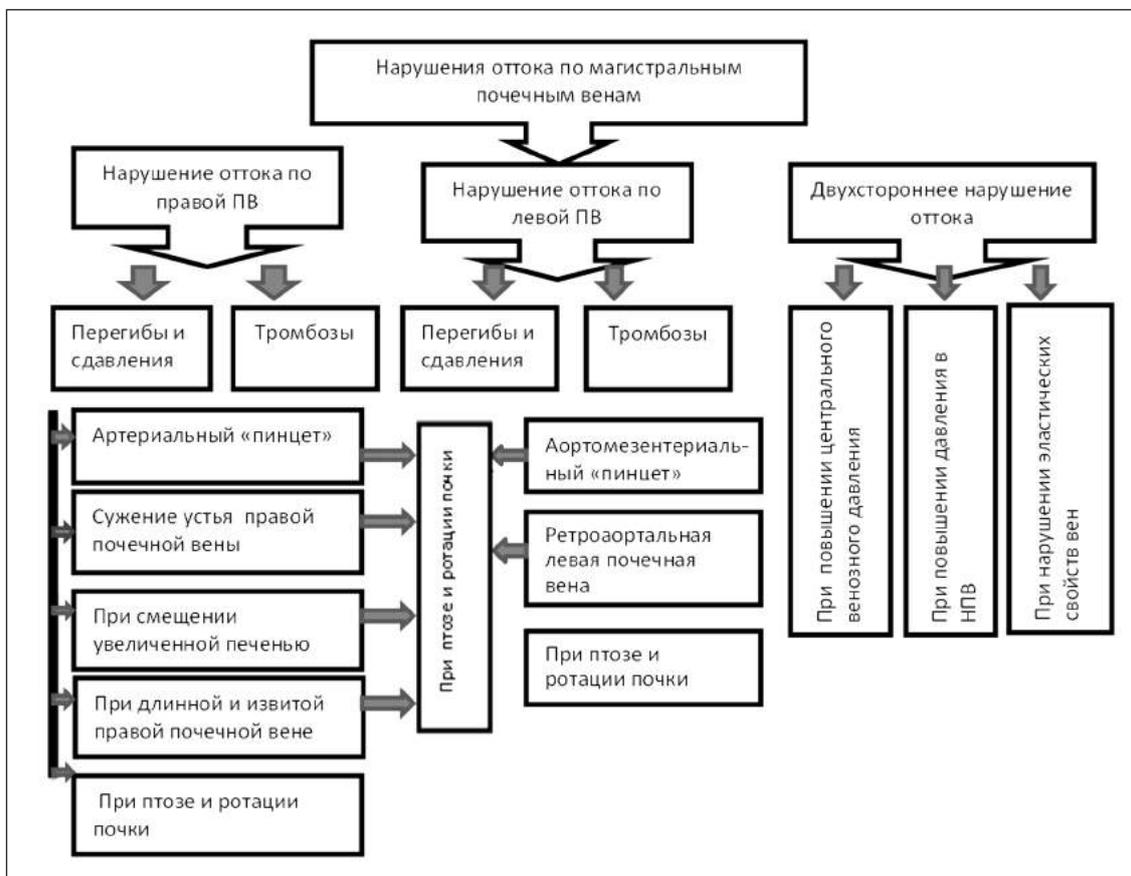
Все нарушения магистрального кровотока почки происходят лишь при птозе и ротации.

Исследования, проведенные нами, показали высокую эффективность классификации пациентов с ППП по показателю СУР, оцененному на основе выполненного УЗИ и ДГ магистральных сосудов почек в шести статических положениях и в трех координатных плоскостях. Точность распределения составила 89,13%, в то время как при распределении по степени опущения — 78,26%, а по СУР — 93,47% [18].

#### Заключение

Результаты исследования дают основание полагать, что характер изменений в почечных венах

Рисунок. Схема развития осложнений при патологической подвижности почки



Примечание: ПВ — почечная вена; НПВ — нижняя полая вена.

влияет на повышение САД. Согласно нашему мнению, основанное на этом измерение АД в шести статических состояниях может дать новую оценку физиологической норме АД и помочь в диагностике ранних патогенетических факторов, ответственных за развитие АГ вследствие патологической подвижности почки и позиционно-зависимых изменений магистрального венозного кровотока почек.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declared no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E., O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 1991;375(9718):895–905.
2. Rosner B, Polk B. The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. *Chronic Dis*. 1979;32(6):451–461.
3. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59(2):212–218.
4. Rothwell PM. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938–948.
5. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Hypertension*. 1998;16(11):1585–1592.
6. Троицкая К. А., Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления//Артериальная гипертензия. 2013;19(1):7–17. [Troitskaya KA, Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD. The evolution of views on the importance of variability in blood pressure values. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(1):7–17. In Russian].
7. Карпов Ю. А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2010;22:1290–1297. [Karpov YuA. New guidelines for hypertension RMOAG/GFCF 2010: issues of combination therapy. *Russkii Meditsinskii Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2010;22:1290–1297. In Russian].
8. Мухин Н. А., Моисеев С. В., Фомин В. В. Снижение скорости клубочковой фильтрации и сердечно-сосудистый риск. *Клиническая фармакология и терапия*. 2009;5:52–56. [Mukhin NA, Moiseev SV, Fomin VV. Reduced glomerular filtration rate and cardiovascular risk. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009;5:52–56. In Russian].
9. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Косинова А. А. Гипертензивная нефропатия: встречаемость и диагностические маркеры. *Российские медицинские вести*. 2011;4:4–10. [Greenstein Yu, Shabalin VV, Kosinova AA. Hypertensive nephropathy: the occurrence and diagnostic markers. *Rossiiskie Meditsinskiye Vesti = Russian Medical News*. 2011; 4: 4–10. In Russian].

10. Шанин Ю. Ф. Патопфизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПБ., 2003. — 436 с. [Shanin YuF. Pathophysiology of critical states. St Petersburg: ELBI-SPB., 2003—436 p. In Russian].

11. Doty JM, Saggi BH, Sugeran HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*. 1999;47(6):1000–1003.

12. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59(2):212–218.

13. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J. Early mobilisation after stroke: review of the literature. *J Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2–3):183–190.

14. Елисеева Л. Н., Ждамарова О. И., Тонян А. Г. Способ оценки венозного кровотока по магистральным венам (патент на изобретение № 2373856 от 27 ноября 2009 года). Eliseeva LN, Zhdamarova OI, Tonyan AG. A method for evaluating the venous blood flow in main veins (patent # 2373856, dated 27 November 2009). In Russian].

15. Елисеева Л. Н., Ждамарова О. И., Тонян А. Г., Перова Р. А., Яхутль С. Д. Способ оценки венозного оттока по магистральным венам почек у лиц с нормальным уровнем артериального давления. Кубанский научный медицинский вестник. 2009;1:28–33. [Eliseeva LN, Zhdamarova OI, Tonyan AG, Perova RA, Yakhutl SD. A method for evaluating the venous outflow in main renal veins in patients with normal blood pressure. *Kuban Research Medical Bulletin*. 2009; 1: 28–33. In Russian].

16. Татевосян А. С., Тонян А. Г., Алуханян О. А., Султанов К. Г., Цыганков А. И. Способ определения степени ротации патологически подвижной почки. (Патент на изобретение № 2242936, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 27 декабря 2004 года). [Tatevosyan AS, Tonyan AG, Aluhanyan OA Sultanov KG, Tsygankov AI. A method of determination of the degree of rotation of abnormally movable kidney. (patent # 2242936, registered in the State Register of Inventions of the Russian Federation dated December 27, 2004). In Russian].

17. Тонян А. Г., Татевосян А. С., Поморцев А. В., Тонян С. А. Способ определения ротации патологически подвижной почки (патент на изобретение № 2339311 от 27 ноября 2008 года). [Tonyan A.G, Tatevosyan AS, Pomortsev AV, Tonyan SA. The method for determining the rotation of pathologically movable kidney (patent number 2339311 dated November 27, 2008). In Russian].

18. Татевосян А. С., Тонян А. Г., Халафян А. А., Опольский А. Б., Щербина И. И., и др. Патогенетические критерии подвижной почки. Урология и нефрология. 2004;6:9–15. [Tatevosyan AS, Tonyan AG, Khalafyan AA, Opolsky AB Sherbina II, et al. Pathogenetic criteria of movable kidney. *Urology and nephrology*. 2004; 6: 9–15. In Russian].

19. Халафян А. А., Савенко Д. В., Тонян А. Г. Определение степени ротации патологически подвижной почки (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2007612783 от 28 июня 2007 года). [Khalafyan AA, Savenko DV, Tonyan AG. Determination of the degree of rotation of movable kidney (Certificate of official registration of the computer program of the Russian Federation № 2007612783 dated 28 June 2007). In Russian].

20. Халафян А. А., Савенко Д. В., Симанков В. С., Елисеева Л. Н., Городин В. Н., Тонян А. Г. Система идентификации тяжести состояния больных (СИТСБ) (Свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2009615237 от 22 сентября 2009 года). [Khalafyan AA, Savenko DV, Simankov VS, Yeliseyev LN, Gorodin VN, Tonyan AG. Verification of the severity of patients

(certificate of state registration of the computer program of the Russian Federation № 2009615237 dated September 22, 2009). In Russian].

21. Тонян А. Г., Халафян А. А., Татевосян А. С. Многомерный анализ в прогнозировании осложнений патологической подвижности почки. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2011;3:113–115. [Tonyan AG, Khalafyan AA, Tatevosyan AS. Multivariate analysis in predicting complications in patients with movable kidney. *News of Higher Schools. North Caucasus region. Natural Sciences*. 2011; 3: 113–115. In Russian].

#### Информация об авторах:

Тонян Арсен Грантович — кандидат медицинских наук, врач-уролог многопрофильного медицинского центра «CityClinic»;

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО «Кубанский ГМУ» Минздрава России;

Татевосян Артур Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Кубанский ГМУ» Минздрава России;

Тонян Сюзанна Арсеновна — врач клиники «МАММЕ»;

Бутаева Светлана Гарриевна — аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «РМАПО».

#### Author information:

Arsen G. Tonyan, MD, PhD, Urologist, Multidisciplinary Medical Center «CityClinic»;

Vladimir L. Medvedev, MD, PhD, MDSc, Professor, Head, Department of Urology, Kuban State Medical University;

Artur S. Tatevosyan, MD, PhD, MDSc, Professor, Department of Urology, Kuban State Medical University;

Suzanna A. Tonyan, MD, Physician, Clinic «МАММЕ»;

Svetlana G. Butaeva, MD, PhD Student, Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education.

## Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей

В. П. Куликов<sup>1</sup>, П. П. Трегуб<sup>1</sup>, И. В. Осипова<sup>1</sup>,  
А. И. Мирошниченко<sup>2</sup>, А. В. Алексеенцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

<sup>2</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Барнаул, Россия

### Контактная информация:

Трегуб Павел Павлович,  
ГБОУ ВПО «АГМУ» Минздрава России,  
пр. Ленина, д. 40, г. Барнаул, Россия,  
656038.  
Тел./факс: +7(3852)44-32-34.  
E-mail: pfiza\_asmu@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
29.09.15 и принята к печати 20.10.15.

### Резюме

**Актуальность.** На сегодняшний день хорошо изучена реакция артериального давления на повышенное потребление поваренной соли, что является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и прежде всего — артериальной гипертензии (АГ). Оценку уровня потребления натрия с пищей проводят, как правило, путем определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС). Однако существующие способы оценки потребления натрия с пищей сложны для использования в практике. **Цель исследования** — создание экспресс-метода определения ПВЧПС, доступного для клинического применения. **Материалы и методы.** Первый этап исследования заключался в сравнении разрабатываемого экспресс-метода с тест-полосками (12 или 3) и метода Henkin (12 растворов хлорида натрия) при участии здоровых добровольцев. В зависимости от ПВЧПС все обследуемые подразделялись на 3 группы: низкий — менее 0,16%, средний — 0,16%, высокий — более 0,16%. Второй этап исследования включал определение ПВЧПС с использованием 12 тест-полосок у 40 мужчин с маскированной АГ (1-я группа — АГ) и у 59 мужчин без диагностированных ССЗ (2-я группа — здоровые). **Заключение.** Экспресс-метод с применением тест-полосок соответствует оригинальной методике Henkin, прост в исполнении и может быть проведен с использованием 12 или 3 тест-полосок. ПВЧПС зависит от возраста (возрастает у лиц старше 40 лет) и от наличия ССЗ (на примере маскированной АГ).

**Ключевые слова:** порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли, тест-полоски, методика Henkin

Для цитирования: Куликов В. П., Трегуб П. П., Осипова И. В., Мирошниченко А. И., Алексеенцева А. В. Экспресс-метод определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у людей. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):487–492. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-487-492.

## Express method for the salt sensitivity threshold determination

V. P. Kulikov<sup>1</sup>, P. P. Tregub<sup>1</sup>, I. V. Osipova<sup>1</sup>,  
A. I. Miroshnichenko<sup>2</sup>, A. V. Aleksentceva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup> Clinical Hospital at the station Barnaul, Public Corporation  
“Russian Railways”, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Pavil P. Tregub,  
ASMU, 40 Lenina avenue, Barnaul, 656038  
Russia.  
Phone/fax: +7(3852)44-32-34.  
E-mail: pfiza\_asmu@mail.ru

Received 29 September 2015;  
accepted 20 October 2015.

### Abstract

**Background.** To date, the response of blood pressure to the increased salt intake, which is considered to be a cardiovascular risk factor, and, in particular, arterial hypertension (HTN), is well investigated. The threshold of salt sensitivity (TSS) is a usual measure to assess the level of nutritional sodium intake. However, existing methods for evaluating nutritional sodium intake are difficult to implement in routine practice. **Objective.** To develop a rapid method for the salt sensitivity threshold determination in clinical practice. **Design and methods.** The first phase of the study was the comparison study of the developed method with test strips (12 and 3) and the Henkin's method (12 sodium chloride solutions) in healthy volunteers. Depending on TSS all subjects were divided into 3 groups: low TSS — less than 0,16%, average — 0,16%, high — more than 0,16%. The second stage of the study included the TSS determination by the 12 test-strips in 40 men with masked HTN (1<sup>st</sup> group) and 59 men without diagnosed CVD (2<sup>nd</sup> group — healthy individuals). **Conclusions.** Rapid method by the use of test strips is comparable with the original Henkin's method, is easy to carry out and can be conducted using 12 or 3 test strips. TSS depends on age (increases in people older than 40 years) and on the presence of cardiovascular disease (for example, masked HTN).

**Key words:** threshold of salt sensitivity, express method for salt sensitivity threshold determination, test strips, Henkin's method

*For citation: Kulikov VP, Tregub PP, Osipova IV, Miroshnichenko AI, Aleksentceva AV. Express method for the salt sensitivity threshold determination. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):487–492. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-487-492.*

### Введение

Выявление факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) является важнейшей задачей современной медицины. Один из таких факторов — повышенное потребление поваренной соли с пищей [1–3]. Высокое содержание ионов натрия в организме не только повышает артериальное давление (АД) и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и играет важную роль в возникновении эндотелиальной дисфункции и прогрессировании заболеваний почек [4].

Оценку уровня потребления натрия с пищей проводят, как правило, путем определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли

(ПВЧПС). Наиболее известным способом определения ПВЧПС является метод Henkin [5]. Однако он мало используется в практической медицине по причине трудоемкости и длительности проведения, а также непродолжительного срока хранения диагностических растворов.

**Цель исследования** — создание экспресс-метода определения ПВЧПС, доступного для клинического применения.

### Материалы и методы

Для оценки эффективности разрабатываемого экспресс-метода в качестве метода сравнения («зо-

лотого стандарта») использовали способ Henkin [5]. Готовили 12 разведений хлорида натрия в дистиллированной воде, в концентрации от 0,0025 до 5,12%. Растворы последовательно, в возрастающей концентрации, наносили на переднюю боковую треть языка (объем пробы 100 мкл). За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус поваренной соли. В зависимости от ПВЧПС все обследуемые были разделены на 3 группы: низкий — менее 0,16%, средний — 0,16%, высокий — более 0,16%.

Определение ПВЧПС по разрабатываемому экспресс-методу осуществляли с использованием тест-полосок. Диагностические наборы изготавливали из мягкой фильтровальной бумаги средней плотности, размером  $7 \times 1$  см. Тест-полоски пропитывали раствором хлорида натрия в концентрации от 0,0025 до 5,12% с двукратным увеличением концентрации в каждом последующем растворе. Далее тест-полоски высушивали в термостате при температуре  $57^\circ\text{C}$  в течение суток. ПВЧПС определяли аналогично методу Henkin, последовательно помещая тест-полоски на переднюю боковую треть языка. За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус поваренной соли. Все обследуемые были разделены на 3 группы аналогично методу Henkin. С целью упрощения разрабатываемого экспресс-метода также проводилась оценка ПВЧПС с использованием диагностического набора, состоящего из 3 тест-полосок с концентрацией соли 0,04, 0,16 и 1,28% соответственно.

Перед началом процедуры и после каждой пробы испытуемые прополаскивали рот дистиллированной водой для удаления остатков раствора. Кроме того, испытуемым давалось указание не шевелить языком, чтобы его мышечные сокращения не оказывали влияния на вкусовую чувствительность.

Исследование включало 2 этапа. На 1-м этапе было обследовано 50 добровольцев в возрасте 18–26 лет, не предъявлявших жалоб со сторо-

ны сердечно-сосудистой, нервной, желудочно-кишечной и респираторной системы и не состоявших на диспансерном учете в связи с хроническими заболеваниями. Перед обследованием у испытуемых измеряли АД по методу Короткова. Каждый испытуемый последовательно тестировался по методу Henkin и по разрабатываемому экспресс-методу с перерывом между определениями не менее двух минут. Спустя несколько суток у этих испытуемых повторно оценивали ПВЧПС по разрабатываемому методу с использованием 12 и 3 тест-полосок.

По результатам обследования рассчитывали показатели диагностической информативности разрабатываемого экспресс-метода [6]. Для этого формировали четыре класса значений результатов исследований: истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные (табл. 1). Положительный результат устанавливался тогда, когда экспресс-метод правильно определял уровень ПВЧПС, а отрицательный результат — когда неправильно. По данным таблицы рассчитывали чувствительность, специфичность и точность экспресс-метода по отношению к методу Henkin, принятому за «золотой стандарт».

По этим данным рассчитывали чувствительность (Se), специфичность (Sp) и точность (Ac) разрабатываемого метода. Чувствительность — способность метода выявлять соответствующее состояние, например, высокий ПВЧПС:  $Se = (A : (A+C)) \times 100\%$ . Специфичность отражает способность метода исключать ложноположительный результат:  $Sp = (D : (B+D)) \times 100\%$ . Точность — комбинация Se и Sp как суммарное отражение положительных свойств теста:  $Ac = ((A+D) : (A+B+C+D)) \times 100\%$ .

Информативность разрабатываемого экспресс-метода с использованием 3 тест-полосок сравнивали с информативностью экспресс-метода с 12 тест-полосками.

Второй клинический этап исследования включал определение ПВЧПС с использованием 12 тест-полосок у 40 мужчин с маскированной АГ (1-я

Таблица 1

## ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАТИВНОСТИ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО ЭКСПРЕСС-МЕТОДА

Результат	Высокий ПВЧПС	Низкий ПВЧПС
Положительный результат	Истинно положительный результат (A): и по Henkin, и в экспресс-методе высокий ПВЧПС	Ложноположительный результат (B): по Henkin — низкий, а в экспресс-методе — высокий ПВЧПС
Отрицательный результат	Ложноотрицательный результат (C): по Henkin — высокий, а в экспресс-методе — низкий ПВЧПС	Истинно отрицательный результат (D): и по Henkin, и в экспресс-методе низкий ПВЧПС

**Примечание:** ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.

группа — АГ) и у 59 мужчин без диагностированных ССЗ (2-я группа — здоровые). Маскированная АГ диагностировалась по амбулаторным и клиническим измерениям АД, за пороговые значения принимались уровни клинического (офисного) АД менее 140/90 мм рт. ст. и амбулаторного АД более 135/85 мм рт. ст. Группы были сопоставимы по возрасту [10].

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для каждой выборки пациентов 1-го этапа исследования рассчитывали медиану (Me), нижний и верхний квартили (25%, 75%). Значимыми считали различия при допустимой вероятности ошибки (p) меньше 0,05. Корреляция между группами значений для различных методов вычислялась по методу Спирмена. При изучении количественных показателей у пациентов 2-го этапа исследования, имевших нормальное распределение, рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение ( $\pm s$ ) и среднюю ошибку ( $\pm m$ ); для сравнения средних величин использовался критерий Стьюдента в случае независимых выборок и парный критерий Стьюдента в случае зависимых. Результаты представлены в виде числа наблюдений (n) и  $M \pm s$ . Сравнение качественных признаков выполнялось с помощью построения таблиц сопряженности  $2 \times 2$  и вычисления критерия с поправкой Йетса на непрерывность.

**Результаты и их обсуждение**

На момент проведения обследования средний уровень систолического АД у испытуемых составил  $110,5 \pm 8,1$  мм рт. ст., а диастолического АД —  $74,6 \pm 8,1$  мм рт. ст. Данные значения входят в интервал нормативных значений АД, что подтверждает отсутствие у обследуемых пациентов АГ [7].

При определении ПВЧПС по методу Henkin у 44% добровольцев был установлен низкий ПВЧПС, у 30% — средний и у 26% — высокий ПВЧПС. Средний уровень ПВЧПС составил 0,16 (0,04; 0,16).

Согласно исследованию Волкова и соавторов (2011), при использовании метода Henkin частота выявления низкого уровня ПВЧПС у здоровых людей составляет 38%, среднего — 41%, высокого — 21% [1]. Эти результаты свидетельствуют, что полученные нами значения ПВЧПС по методике Henkin сопоставимы с данными других авторов.

Определение ПВЧПС при помощи разрабатываемого экспресс-метода с 12 тест-полосками показало низкий ПВЧПС у 42% добровольцев, средний — у 30% и высокий ПВЧПС — у 28%. В среднем уровень ПВЧПС был равен 0,16 (0,04; 0,32). Эти данные близки к тем, что были получены в ходе определения ПВЧПС по методу Henkin. Корреляция между использованными методами составила 0,85 ( $p < 0,001$ ).

Данные для расчета показателей диагностической эффективности разрабатываемого экспресс-метода представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что при определении ПВЧПС разрабатываемым экспресс-методом преобладали истинно положительный и истинно отрицательный результаты, что характерно для высокоинформативных тестов. При расчете показателей диагностической информативности были получены следующие значения:  $Se = 85\%$ ,  $Sp = 92\%$ ,  $Ac = 90\%$ . Таким образом, значение каждого диагностического критерия превышало 80%, что является достаточным для клинического применения [6]. На основании этих данных можно сделать вывод, что разрабатываемый метод обладает высокой диагностической эффективностью и позволяет точно определять ПВЧПС.

Сравнение разрабатываемого экспресс-метода с использованием 12 тест-полосок и 3 тест-полосок показало, что результаты тестирования ПВЧПС этими двумя вариантами метода практически не различались. Средний уровень ПВЧПС при использовании 12 тест-полосок был равен 0,16 (0,04; 0,16), а при использовании 3 тест-полосок — 0,16 (0,04; 0,32) ( $p > 0,05$ ). Корреляция между

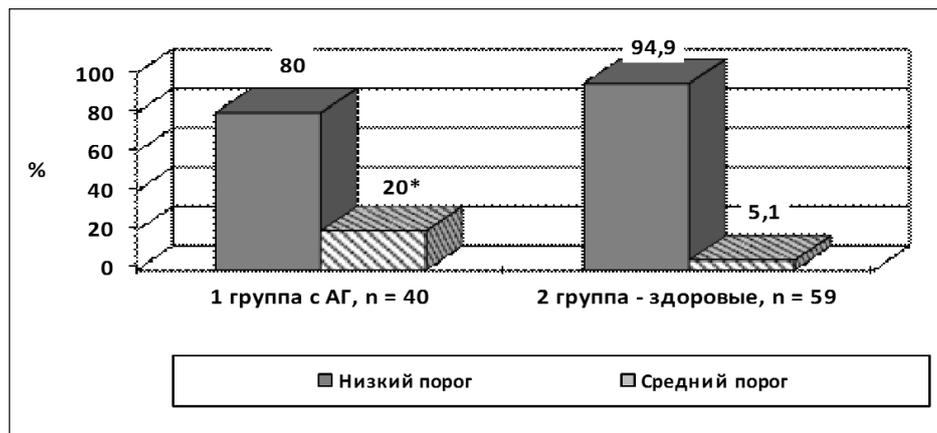
Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОРОГА ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ РАЗРАБАТЫВАЕМЫМ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ ПО КЛАССАМ ЗНАЧЕНИЙ**

Результат	Высокий ПВЧПС	Низкий ПВЧПС
Положительный результат	Истинно положительный результат (A): 11	Ложноположительный результат (B): 3
Отрицательный результат	Ложноотрицательный результат (C): 2	Истинно отрицательный результат (D): 34

Примечание: ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.

**Рисунок 1. Распределение пациентов клинического этапа исследования в группы с различным порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли**



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия;  $p = 0,02$  — значимость различий показателя между группами.

использованными вариантами метода составила 0,9 ( $p < 0,001$ ). Таким образом, можно утверждать, что сокращение количества тест-полосок с 12 до 3 не приводит к потере информативности разрабатываемого экспресс-метода определения ПВЧПС.

Распределение пациентов клинического этапа исследования по группам с различным ПВЧПС показало (рис. 1), что низкий ПВЧПС преобладал в обеих группах и составлял 80,0 и 94,9% для 1-й и 2-й групп соответственно. Средний ПВЧПС в группе АГ встречался чаще в 3,9 раза ( $\chi^2 = 5,37$ ,  $p = 0,02$ ). Пациенты с высоким ПВЧПС в обеих группах отсутствовали.

Средние значения ПВЧПС в обеих группах соответствовали низкому порогу чувствительности (табл. 3). При этом у мужчин 1-й группы ПВЧПС был в 2 раза выше ( $p < 0,001$ ). У мужчин обеих групп ПВЧПС увеличивался с возрастом, после 40 лет, причем у пациентов с АГ — в большей степени, чем у здоровых.

Известно, что с возрастом происходит непропорциональное увеличение потребления поваренной соли, связанное со снижением чувствительности

вкусового анализатора к натрию и проявляющееся значительным повышением ПВЧПС [9].

### Заключение

Разработанный экспресс-метод определения ПВЧПС с использованием тест-полосок [8] является модифицированной версией методики Henkin и характеризуется высокими показателями чувствительности, специфичности и точности. Метод прост в выполнении и может быть проведен с использованием как 12, так и 3 тест-полосок, не требует значительных затрат времени и не ограничивается сроком хранения диагностических наборов.

Величина ПВЧПС у мужчин с маскированной АГ значимо выше по сравнению со здоровыми. У мужчин в возрасте старше 40 лет ПВЧПС возрастает, причем у больных АГ — в большей степени, чем у здоровых.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ПОРОГА ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ (%) В 1-Й И 2-Й ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА (M ± S)**

Группа	ПВЧПС	ПВЧПС, в 20–39 лет	ПВЧПС, старше 40 лет
1 группа с АГ, n = 40	0,04 ± 0,015*	0,02 ± 0,015	0,08 ± 0,05*^
2 группа — здоровые, n = 59	0,02 ± 0,005	0,01 ± 0,005	0,03 ± 0,01^

**Примечание:** ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; АГ — артериальная гипертензия; \* — значимость различий показателей между группами ( $p < 0,001$ ); ^ — значимость различий показателей внутри групп в зависимости от возраста ( $p < 0,01$ ).

**Список литературы / References**

1. Волков В. С., Поселюгина О. Б., Нилова С. А., Роккина С. А. Уровень артериального давления и потребление поваренной соли у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2011;1:69–73. [Volkov VS, Poselyugina OB, Nilova SA, Rokkina SA et al. The level of blood pressure and salt intake in patients with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2011;17(1):69–73. In Russian].
2. Бабкин А. П., Гладких В. В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии. Международный медицинский журнал. 2009;3:40–45. [Babkin AP, Gladkich VV. The role of salt in the development of hypertension. The International Medical Journal. 2009;3:40–45. In Russian].
3. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(1):65–76.
4. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. Mayo Clin Proc. 2013;88(9):987–995.
5. Henkin RI, Gill JR, Bartter FC. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortisol insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum concentration. J Clin Invest. 1963;42(5):727–735.
6. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. ГОСТ Р 53022.3–2008, июль 2011 года. [Clinical Laboratory Technology. Requirements for the quality of clinical laboratory tests. Part 3: Rules assess the clinical information value of laboratory tests. GOST R 53022.3–2008, July 2011. In Russian].
7. Смирнова М. И., Оганов Р. Г., Горбунов В. М. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):11–17. [Smirnova MI, Oganov RG, Gorbunov VM. Hidden ineffectiveness of treatment of hypertension: the frequency and predictors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):11–17. In Russian].
8. Куликов В. П., Алексенцева А. В. Способ определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Патент России № 2539014.2013. Бюллетень № 1. [Kulikov VP, Aleksentseva AV. Method for determining the threshold of taste sensitivity to salt. Patent of Russia № 2539014.2013. Bulletin № 1. In Russian].
9. Поселюгина О. Б., Поселюгина Е. Б., Аль-Гальбан Н. Почему с возрастом учащается встречаемость артериальной гипертензии? Системные гипертензии. 2014;3:22–24. [Poselyugina OB, Poselyugina EB, Al-Gal'ban N. Why hypertension incidence increases with aging? Systemic hypertension. 2014;3:22–24. In Russian].
10. Осипова И. В., Мирошниченко А. И., Пырикова Н. В., Антропова О. Н., Куликов В. П., Алексенцева А. В. Долгосрочная вариабельность артериального давления и факторы риска у мужчин со стресс-индуцированной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):92–100. [Osipova IV, Miroshnichenko AI, Pyrikova NV, Antropov ON, Kulikov VP, Aleksentseva AV. Long-term variability of blood pressure and risk factors in men with stress-induced hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(2):92–100. In Russian].

**Информация об авторах:**

Куликов Владимир Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России;

Трегуб Павел Павлович — аспирант кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России;

Осипова Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсами военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России;

Мирошниченко Анна Игоревна — заведующая терапевтическим отделением НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД»;

Алексенцева Алина Викторовна — студентка 5 курса лечебного факультета, член молодежного научного кружка ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

**Author information:**

Vladimir P. Kulikov, PhD, MD, Professor, Head, Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Altai State Medical University;

Pavel P. Tregub, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Altai State Medical University;

Irina V. Osipova, PhD, MD, Professor, Head, Department of Therapy with Courses of Military-field Therapy, Immunology and Allergy, Altai State Medical University;

Anna I. Miroshnichenko, Head, Therapy Department, Clinical Hospital at the station Barnaul, Public Corporation "Russian Railways";

Alina V. Aleksentseva, 5<sup>th</sup> year student of the Medical Faculty, member of the youth science club, Altai State Medical University.

## Взаимосвязь уровня фактора роста фибробластов 21 и липопротеинов у мужчин молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией

А. С. Парцерняк<sup>1</sup>, М. А. Афлитонов<sup>2</sup>, Ю. Ш. Халимов<sup>1</sup>,  
С. А. Парцерняк<sup>2</sup>, А. А. Топанова<sup>2</sup>, Г. А. Прощай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Парцерняк Александр Сергеевич,  
ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова»  
Минобороны России, ул. Боткинская,  
д. 17, литер А, Санкт-Петербург, Россия,  
194044.  
Тел.: +7(812)292-34-52.  
E-mail: partsernyak@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
25.08.14 и принята к печати 21.02.15.

### Резюме

**Цель исследования** — оценить взаимосвязи нарушений липидного спектра и экспрессии фактора роста фибробластов 21 (FGF21) у мужчин молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. **Материалы и методы.** В исследование включено 40 мужчин с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) и 10 условно здоровых мужчин (группа контроля). В работе использовался комплекс психологических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Определение FGF21 проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BCM Diagnostics SK00145-01» (BCM Diagnostics, США). **Результаты.** Уровень FGF21 в 3 раза выше у лиц с ПССП ( $269,02 \pm 27,4$  нг/л) по сравнению с группой контроля ( $94,87 \pm 12,3$  нг/л). У лиц с ССЗ без тревожно-депрессивных расстройств (2-я группа) средний уровень FGF21 составил  $224,02 \pm 15,3$  нг/л, в группе с ПССП и тревожным синдромом (3-я группа) —  $350,54 \pm 25,3$  нг/л, в группе с ПССП и депрессивным синдромом (4-я группа) —  $756,1 \pm 38,7$  нг/л. В трех группах наблюдалось снижение Апо А-I ( $159,76 \pm 15,6$  мг/дл) и Апо С-II =  $10,02 \pm 3,7$  мг/дл по сравнению с группой контроля ( $184,3 \pm 19,3$  и  $41,1 \pm 9,5$  мг/дл соответственно). Кроме того, в тех же группах выявлено повышение Апо В ( $119,62 \pm 18,1$  мг/дл) и Апо С-III ( $10,86 \pm 4,2$  мг/дл) по сравнению с группой контроля ( $96,9 \pm 11,8$  и  $3,9 \pm 1,1$  мг/дл соответственно). Были выявлены корреляции между FGF21 и уровнем сывороточных Апо С-III, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридами и Апо С-II. **Выводы.** При полиморбидной сердечно-сосудистой патологии отмечается повышение атерогенных липопротеинов (Апо В на 19% и Апо С-III в 3 раза), повышение соотношения Апо В/Апо А-I на фоне снижения неатерогенных липопротеинов (Апо А-I на 13,3% и Апо С-II в 4 раза) и 3-кратного повышения титра FGF21 по сравнению с группой контроля, что повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Уровень FGF21 в сыворотке положительно коррелирует с уровнями Апо С-III, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и Апо С-II, при этом

не было выявлено связей с уровнями Апо А-I, Апо В, холестерина липопротеинов высокой плотности. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи FGF21 и злокачественной дислипидемии при ПССП у мужчин молодого и среднего возраста с непсихотическими психическими расстройствами. FGF21 может рассматриваться как самостоятельный маркер их верификации при ПССП.

**Ключевые слова:** полиморбидная сердечно-сосудистая патология, фактор роста фибробластов 21, тревожно-депрессивные расстройства

*Для цитирования:* Парцернак А.С., Афлитонов М.А., Халимов Ю.Ш., Парцернак С.А., Топанова А.А., Процай Г.А. Взаимосвязь уровня фактора роста фибробластов 21 и липопротеинов у мужчин молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):493–499. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-493-499.

## Relationship between fibroblast growth factor 21 and lipoproteins in young and middle-aged men with multiple cardiovascular co-morbidities

A. S. Partsernyak<sup>1</sup>, M. A. Aflitonov<sup>2</sup>, Yu.Sh. Khalimov<sup>1</sup>, S. A. Partsernyak<sup>2</sup>, A. A. Topanova<sup>2</sup>, G. A. Proschay<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St Petersburg, Russia

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

### Corresponding author:

Alexander S. Partsernyak,  
Military Medical Academy named after  
S. M. Kirov, 17A Botkinskaya street,  
St Petersburg, Russia.  
Phone: +7(812)292–34–52.  
E-mail: partsernyak@mail.ru

Received 25 August 2014;  
accepted 21 February 2015.

### Abstract

**Objective.** To evaluate the lipid disorders and expression of fibroblast growth factor 21 in young and middle-aged men with multiple cardiovascular co-morbidities. **Design and methods.** The study included 40 men with cardiovascular diseases (CVD) and 10 healthy men. All participants underwent complex psychological tests, laboratory and instrumental cardiovascular assessment. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) was measured by ELISA using BCM Diagnostics SK00145–01 kits (BCM Diagnostics, USA). **Results.** The level of FGF21 was 3-fold higher in patients with CVD ( $269,02 \pm 27,4$  ng/l) compared to the 1<sup>st</sup> control group ( $94,87 \pm 12,3$  ng/l). The FGF21 level was  $224,02 \pm 15,3$  ng/l in the group with CVD without anxiety-depressive symptoms (2<sup>nd</sup> group),  $350,54 \pm 25,3$  ng/l in CVD patients with anxiety (3<sup>rd</sup> group), and  $756,1 \pm 38,7$  ng/l in CVD patients with depressive symptoms (4<sup>th</sup> group). In patients with CVD there was a decrease in Apo A-I ( $159,76 \pm 15,6$  mg/dl) and Apo C-II ( $10,02 \pm 3,7$  mg/dl) compared to the control group ( $184,3 \pm 19,3$  and  $41,1 \pm 9,5$  mg/dL, respectively). Also there was an increase in Apo B ( $119,62 \pm 18,1$  mg/dl) and Apo C-III ( $10,86 \pm 4,2$  mg/dl) compared to the controls ( $96,9 \pm 11,8$  and  $3,9 \pm 1,1$  mg/dl, respectively). FGF21 correlated with serum Apo C-III, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, triglycerides and Apo C-II. **Conclusions.** Patients with multiple cardiovascular co-morbidities have a 19% increase in Apo B and a 3-fold increase in Apo C-III (with the subsequent increase in the ratio “Apo B/Apo A-I”). This is associated with the reduction of Apo A-I for 13,3%, a 4-time decrease in Apo C-II, and a three-fold increase in FGF21 compared to the controls and may increase the risk of cardiovascular complications. Serum level of FGF21 positively correlates with Apo C-III, total cholesterol and low-density

lipoprotein cholesterol, triglycerides and Apo C-II, while there was no evidence of a link with Apo A-I, Apo B, high-density lipoprotein cholesterol. FGF21 is strongly correlated with the severity of dyslipidemia and may be considered an independent marker of lipid metabolism impairment.

**Key words:** multiple cardiovascular co-morbidities, fibroblast growth factor 21, anxiety and depressive disorders

*For citation: Partsernyak AS, Aflitonov MA, Khalimov YuSh, Partsernyak SA, Topanova AA, Proschay GA. Relationship between fibroblast growth factor 21 and lipoproteins in young and middle-aged men with multiple cardiovascular co-morbidities. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):493–499. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-493-499.*

## Введение

Среди мужчин молодого и среднего возраста (30–45 лет) в последние годы часто диагностируется полиморбидная сердечно-сосудистая патология (включающая ишемическую болезнь сердца (ИБС), метаболический синдром (МС), артериальную гипертензию) в сочетании с непсихотическими психическими расстройствами, такими как тревога и депрессия. Это в первую очередь связано с изменением образа жизни современных людей, преобладанием малоподвижного образа жизни, нерационального питания по типу «перекусов», вредных привычек, а также длительных и часто повторяющиеся нервно-эмоциональных срывов и, конечно, хронических заболеваний [1].

Многоцентровые проспективные исследования здоровой популяции мужчин показали, что депрессия [2–4] и тревога [5] тесно связаны с развитием ИБС независимо от других факторов риска. Ввиду широкой распространенности МС с высокой частотой развития в его исходе сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений необходима наиболее ранняя верификация маркеров данных состояний на начальных этапах заболевания.

В исследованиях Z. Lin и соавторов [6] показатель фактора роста фибробластов 21 (FGF21) положительно коррелировал с уровнем триглицеридов (ТГ), глюкозы крови, аполипопротеина В100, инсулина и индексом инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR), и отрицательно — с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А1, что указывало на положительную связь между FGF21 и неблагоприятным липидным профилем у больных ИБС и возможную компенсаторную реакцию или устойчивость к FGF21. Также в современной литературе имеются сообщения о связи между ИБС и FGF21. В клинических исследованиях медиана уровней сывороточных FGF21 была значительно выше у больных ИБС, нежели в контрольной группе. Более того, у больных ИБС с СД, артериальной гипертензией или при их сочетании показан более высокий уровень FGF21, чем у пациентов без этих сопутствующих заболеваний [6].

Имеющиеся на сегодняшний день сведения указывают на то, что FGF21 оказывает благоприятное влияние не только на углеводный, но и на липидный обмен, оказывает гипогликемическое и гиполипидемическое действие, вызывает повышение чувствительности клеток к инсулину и усилению термогенеза, приводящего к увеличению расхода килокалорий [7]. Помимо этого, FGF21 подавляет липолиз в адипоцитах, вызывает антилиполитический эффект, через который и повышается чувствительность клеток к инсулину у человека [8]. В то же время гиперпродукция FGF21 неизбежно приводит к повышению титра ТГ, снижению уровня ЛПВП, развитию неалкогольной жировой болезни печени, МС, ожирения, инсулинорезистентности, способствующей развитию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза и, как следствие, манифестации ИБС и СД 2-го типа, что в конечном итоге приводит к компенсаторному повышению уровня FGF21, замыкая порочный круг [9–11].

Фармакологическое использование рекомбинантного человеческого FGF21 или агонистов FGF21, которые повышают уровень эндогенного циркулирующего FGF21, может представлять интерес при лечении состояний, связанных с резистентностью к инсулину, СД 2-го типа, ожирением, стеатозом печени, атеросклерозом и ИБС [12–15], однако эти исследования находятся на стадии экспериментов с лабораторными животными.

Таким образом, требуется дальнейшее изучение FGF21 и липидного профиля у пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

**Цель исследования** — оценить взаимосвязи нарушений липидного спектра с экспрессией FGF21 у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на клинической базе городских больниц № 23 и № 32 Санкт-Петербурга. В исследование включено 40 пациентов мужского пола с ИБС, МС в сочетании с артериальной гипертензией II–III стадии (средний возраст —

37,1 ± 6,9 года, окружность талии — 97,1 ± 6,8 см, индекс массы тела — 31,3 ± 2,2 кг/м<sup>2</sup>) и 10 практически здоровых мужчин (средний возраст — 37,5 ± 7,9 года, окружность талии — 82,6 ± 5,3 см, индекс массы тела — 22,8 ± 1,8 кг/м<sup>2</sup>).

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — практически здоровые мужчины (n = 10), 2-я группа — мужчины с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (n = 15), 3-я группа — мужчины с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и тревожным синдромом (n = 13), 4-я группа — мужчины с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и депрессивным синдромом (n = 12).

В работе использован комплекс психологических (опросники HADS, CES-D, Кранца, Мориски-Грина, «ТОБОЛ», «Незаконченные предложения»), лабораторных (общеклинический и биохимический анализы крови, включая определение уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, оценку протеинограммы, липидограммы — аро А, аро В, аро С II, аро С III, уровня общего холестерина, ЛПВП, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ТГ, показателей электролитного баланса — калия, магния, кальция, натрия), иммуноферментных (FGF21), инструментальных (суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления, велоэргометрия, эхокардиограмма) методов исследования.

FGF21 представляет собой метаболический гормон, продуцируемый преимущественно печенью, а также адипоцитами, поджелудочной железой, скелетными мышцами [16, 17]. Определение его концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BCM Diagnostics» SK00145–01 (BCM Diagnostics, США). Забор венозной крови проводили натощак не позднее трех дней от момента госпитализации в пробирки с этилендиаминтетраацетатом кальция-натрия. Плазма крови отделялась центрифугированием от клеточной взвеси, дозированно разливалась в пробирки типа Эппендорф, до аналитического момента хранилась в низкотемпературном холодильнике при температуре до –75°C.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными почечной и печеночной недостаточностью, с онкологическими заболеваниями, в терминальном состоянии.

Статистическая обработка результатов исследования, оценка нормальности распределения проводились с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statsoft Statistica 8.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, а для непараметрических выборок — U-критерий Манна-Уитни. W-критерий Уилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и их обсуждение

Средний уровень FGF21 был в 3 раза выше у больных 2-й, 3-й и 4-й групп (269,02 ± 27,4 нг/л) по сравнению с группой контроля (94,87 ± 12,3 нг/л) (p < 0,001) (табл. 1). Во 2-й группе средний уровень FGF21 в сыворотке соответствовал 224,02 ± 15,3 нг/л. Возможно, это связано с потенцированием заболеваний в рамках рассматриваемой нами полиморбидной сердечно-сосудистой патологии и синдромом взаимного отягощения. В 3-й группе обследованных средний уровень FGF21 в сыворотке крови составил 350,54 ± 25,3 нг/л. Эта группа больных характеризовалась повышенной социальной тревогой, сопровождавшейся нарушениями пищевого поведения. В целом для пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией характерно «заедание» неприятных переживаний, избегание объективной оценки веса в сочетании с приступами переедания, склонностью к булимии, потерей контроля над пищевым поведением, эмоциональным потреблением пищи с последующим переживанием стыда [18]. У пациентов 4-й группы средний уровень FGF21 в сыворотке составил 756,1 ± 38,7 нг/л, что может быть связано с наруше-

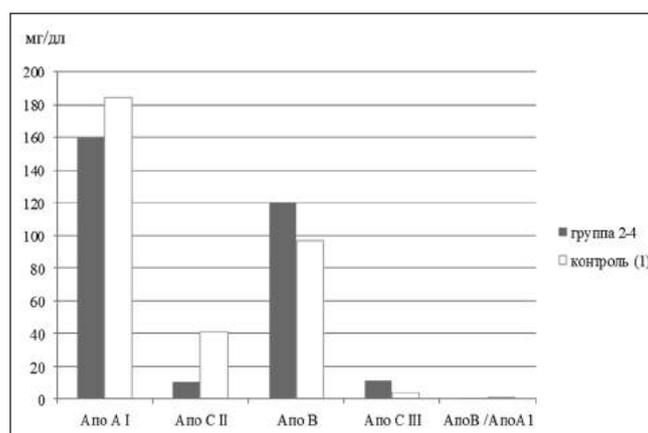
Таблица 1

СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Группа	Число пациентов	Средний уровень FGF21, нг/л
1	10	94,87 ± 12,3*
2	15	224,02 ± 15,3*
3	13	350,54 ± 25,3*
4	12	756,1 ± 38,7*

**Примечание:** FGF21 — фактор роста фибробластов 21; \* — p < 0,001 уровень значимости различий между здоровыми лицами и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Рисунок 1. Средний уровень аполипопротеинов в группах обследования



**Примечание:** Апо — аполипопротеин; \* —  $p < 0,05$  уровень значимости различий между здоровыми лицами и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

ниями пищевого стереотипа, манифестирующими на фоне депрессии, а также низкой двигательной активности, ожирения, увеличения количества выкуренных сигарет и употребляемого алкоголя [19]. Кроме того, хронический стресс и расстройства настроения могут изменять секрецию кортизола по типу стимуляции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», в результате чего повышенный уровень кортизола в сыворотке увеличивает степень абдоминального ожирения, приводя к нарушению толерантности к глюкозе и повышению артериального давления [20].

На рисунке представлены результаты, отражающие уровень липопротеинов в группах обследования: в трех группах наблюдалось повышение Апо В ( $119,62 \pm 18,1$  мг/дл) и Апо С-III ( $10,86 \pm 4,2$  мг/дл) по сравнению с группой контроля ( $96,9 \pm 11,8$  и  $3,9 \pm 1,1$  мг/дл соответственно,  $p < 0,001$ ), сопровождающееся снижением Апо А-I ( $159,76 \pm 15,6$  мг/дл) и Апо С-II ( $10,02 \pm 3,7$  мг/дл) по сравнению с группой контроля ( $184,3 \pm 19,3$  и  $41,1 \pm 9,5$  мг/дл соответственно,  $p < 0,001$ ).

По результатам корреляционного анализа, были выявлены связи FGF21 с уровнем сывороточных Апо С-III ( $r = 0,344$ ,  $p < 0,05$ ), общего холестерина ( $r = 0,255$ ,  $p < 0,05$ ) и холестерина ЛПНП ( $r = 0,157$ ,

$p < 0,05$ ), ТГ ( $r = 0,125$ ,  $p < 0,05$ ) и Апо С-II ( $r = 0,108$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 2). Не было обнаружено значимых корреляций FGF21 с уровнями Апо А-I, Апо В, холестерина ЛПВП, глюкозы натощак. Полученные результаты указывают на взаимосвязь FGF21 с выраженностью дислипидемии.

Показатель Апо А-I положительно коррелировал с уровнем ТГ ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ) и глюкозы натощак ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), Апо В — с Апо С-II ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ) и Апо С-III ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), а Апо С-II — с Апо С-III ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

### Выводы

При полиморбидной сердечно-сосудистой патологии отмечается повышение атерогенных (Апо В на 19% и Апо С-III в 3 раза) липопротеинов на фоне снижения неатерогенных (Апо А-I на 13,3% и Апо С-II в 4 раза), повышение соотношения Апо В/Апо А-I и трехкратное повышение титра FGF21 по сравнению с группой контроля, что прогностически повышает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений.

Уровень FGF21 в сыворотке положительно коррелирует с уровнями Апо С-III, общего холестерина и холестерина ЛПНП, ТГ и Апо С-II, при этом не было выявлено связей с Апо А-I, Апо В,

Таблица 2

### КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С АПОЛИПОПРОТЕИНАМИ

FGF21	Апо С-III	Общий холестерин	ЛПНП	ТГ	Апо С-II
	0,44*	0,51*	0,46*	0,48*	0,32*

**Примечание:** Апо — аполипопротеин; FGF21 — фактор роста фибробластов 21; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; \* —  $p < 0,05$  уровень значимости различий между здоровыми лицами и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

## ВЗАИМОСВЯЗИ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

	Апо А-I	Апо В	Апо С-II	Апо С-III	Общий холестерин	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	ТГ	Глюкоза натощак
Апо А-I		-0,17		-0,26				0,71	0,34
Апо В	-0,17		0,72	0,39	-0,33	-0,18	-0,11	-0,29	
Апо С-II		0,72		0,55	-0,22		-0,25	-0,16	
Апо С-III	-0,26	0,39	0,55			-0,12	-0,29	-0,19	

**Примечание:** ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; Апо — аполипопротеин; \* —  $p < 0,05$  уровень значимости различий между здоровыми лицами и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

уровнем холестерина ЛПВП. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи FGF21 и злокачественной дислипидемии при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии у мужчин молодого и среднего возраста с непсихотическими психическими расстройствами. FGF21 может рассматриваться как самостоятельный маркер их верификации при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Список литературы / References**

1. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 976 с. [Kiskun AA. Biological age and aging: to be identified and ways of correction: A Guide for Physicians. Moscow: GEOTAR Media; 2008. 976 p. In Russian].
2. Wulsin LR, Singal BM. Depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med.* 2003;65 (2):201–10.
3. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000;102 (15):1773–9.
4. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):38–46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034.
5. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):31–7. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.033.
6. Lin Z, Wu Z, Yin X (eds.). Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile [Internet]. Public Library of Science; 2010. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015534> [cited 2015 May 25].
7. An SY, Lee MS, Yi SA, Ha ES, Han SJ, Kim HJ et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;96(2):196–203. doi:10.1016/j.diabres.2012.01.004.
8. Mai K, Andres J, Biedasek K, Weicht J, Bobbert T, Sabath M et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21. *Diabetes.* 2009;58(7):1532–8. doi: 10.2337/db08–1775.
9. Tuynismaa H, Raivio T, Hakkarainen A, Ortega-Alonso A, Lundbom N, Kaprio J et al. Liver fat but not other adiposity measures influence circulating FGF21 levels in healthy young adult twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):351–5. doi: 10.1210/jc.2010–1326.
10. Zhang M, Xiong ZY, Zeng L, Wang YJ, Huang MJ, An ZM. Plasma fibroblast growth factor-21 and abdominal obesity. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;41(3):487–522.
11. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F et al. FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes.* 2008;57(5):1246–53. doi: 10.2337/db07–1476.
12. Coskun T, Bina HA, Schneider MA, Dunbar JD, Hu CC, Chen Y et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology.* 2008;149(12):6018–27. doi:10.1210/en.2008–0816.
13. Dostalova I, Haluzikova D., Haluzik M. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator with potential therapeutic properties in obesity/type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2009;58 (1):1–7.
14. Huang Z, Wang H, Lu M (eds.). Better anti-diabetic recombinant human fibroblast growth factor 21 (rhFGF21) modified by polyethylene glycol [Internet]. Public Library of Science. 2011. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020669>.
15. Wang H, Qiang L, Farmer SR. Identification of a domain within peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulating expression of a group of genes containing fibroblast growth factor 21 that are selectively repressed by SIRT1 in adipocytes. *Mol Cell Biol.* 2008;28(1):188–200.
16. Wente W, Efanov AM, Brenner M. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic b-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes.* 2006;55(9):2470–78. doi:10.2337/db05–1435.
17. Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1492(1):203–06.
18. Сагалакова О. А., Киселева М. Л. Когнитивно-поведенческие паттерны при нарушениях пищевого поведения в контексте социальной тревоги. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2013;1(1). URL: [http://medpsy.ru/climp/2013\\_1\\_1/article13.php](http://medpsy.ru/climp/2013_1_1/article13.php). [Sagalakova OA, Kiseleva ML editors. Cognitive-behavioral patterns during eating disorders in the context of social anxiety [Internet]. Clinical and Health Psychology:

research, teaching, practice. 2013. Available from: [http://medpsy.ru/climp/2013\\_1\\_1/article13.php](http://medpsy.ru/climp/2013_1_1/article13.php). In Russian].

19. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(2):127–37. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.008.

20. Ludescher B, Machann J, Eschweiler GW, Thamer C, Maenz C, Hipp A et al. Active depression is associated with regional adiposity in the upper abdomen and the neck. *Int J Psychiatry Med*. 2011;41(3):271–80.

#### **Информация об авторах:**

Парцерняк Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, e-mail: [partsernyak@mail.ru](mailto:partsernyak@mail.ru);

Афлитонов Максим Александрович — ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: [Maksim.Aflitonov@szgmu.ru](mailto:Maksim.Aflitonov@szgmu.ru);

Халимов Юрий Шавкатович — начальник кафедры военно-полевой терапии, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, Россия, e-mail: [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

Парцерняк Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru);

Топанова Александра Александровна — заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru);

Прощай Галина Александровна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru).

#### **Author information:**

Alexander S. Partsernyak, MD, PhD, Lecturer, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, e-mail: [partsernyak@mail.ru](mailto:partsernyak@mail.ru);

Maksim A. Aflitonov, MD, Assistant, Department of Normal Physiology, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: [Maksim.Aflitonov@szgmu.ru](mailto:Maksim.Aflitonov@szgmu.ru);

Yurii Sh. Khalimov, MD, PhD, Head, Department of Military Field Therapy, professor, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, e-mail: [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com);

Sergey A. Partsernyak, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru);

Alexandra A. Topanova, MD, Head, Central Research Laboratory, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru);

Galina A. Proschay, MD, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru).

## Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты

Н. П. Шуркевич<sup>1</sup>, А. С. Ветошкин<sup>2</sup>, Л. И. Гапон<sup>1</sup>,  
Н. В. Шипицына<sup>1</sup>, Д. Г. Губин<sup>3</sup>, Ф. А. Пошинов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения (Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»), Тюмень, Россия

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

<sup>3</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

### Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,  
Филиал ФГБУ «НИИ кардиологии»  
«Тюменский кардиологический центр»,  
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, Россия,  
625026.

Тел.: +7(3452)20-42-37.

Факс: +7(3452)20-53-49.

E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Статья поступила в редакцию  
27.07.15 и принята к печати 10.08.15.

### Резюме

**Цель исследования** — изучить клинические различия течения артериальной гипертензии (АГ), провести сравнительный стандартный анализ суточного мониторирования артериального давления (АД) и косинор-анализ для хронобиологической оценки суточных ритмов АД у работников арктической вахты и постоянных жителей города Тюмени. **Материалы и методы.** Обследованы 373 пациентов с АГ 1–2 степени основной группы и 144 пациента с АГ 1–2 степени группы сравнения; выполнены суточное мониторирование АД, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, тредмил-эргометрия и 24-часовое холтеровское мониторирование электрокардиограммы. **Результаты и выводы.** В условиях арктической вахты клинические проявления АГ более выражены и связаны со структурными изменениями сердца, высокой частотой атеросклероза брахиоцефальных артерий, дислипидемией, низкой толерантностью к физическим нагрузкам и уровнем адаптационного потенциала. Суточный профиль АД у северян с АГ характеризуется низкими значениями суточных индексов, высокой вариабельностью, преимущественно ночной гипербарической перегрузкой, что объясняет высокую частоту суточных профилей АД «non-dipper» и «night-peaker». Хронобиологические нарушения суточных ритмов АД в условиях вахты обусловлены нарушением соотношения внутренней и внешней синхронизации физиологических процессов (десинхронозом) под влиянием условий вахтового труда.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроноструктура ритмов артериального давления, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Шипицына Н. В., Губин Д. Г., Пошинов Ф. А. Клинико-патогенетические особенности хроноструктуры артериального давления в условиях арктической вахты. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):500–513. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.

## Chronostructure of blood pressure in shift-workers in the Arctic polar region

N. P. Shurkevich<sup>1</sup>, A. S. Vetoshkin<sup>2</sup>, L. I. Gapon<sup>1</sup>,  
N. V. Shipitsyna<sup>1</sup>, D. G. Gubin<sup>3</sup>, F. A. Poshinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> “Tyumen Cardiology Center” Branch of Federal State Budgetary Research Institution «Research Institute of Cardiology», Tyumen, Russia

<sup>2</sup> Medical Unit “Gazprom dobycha Yamburg” LLC, Yamburg, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia

### Corresponding author:

Nina P. Shurkevich,  
«Tyumen Cardiology Center» branch  
of «Research Institute of Cardiology»,  
111 Melnikaite street, Tyumen, 625026  
Russia.

Phone: +7(3452)20-42-37.

Fax: +7(3452)20-53-49.

E-mail: Shurkevich@cardio.tmn.ru

Received 30 July 2015;  
accepted 10 August 2015.

### Abstract

**Objective.** To study clinical differences of arterial hypertension (HTN), to conduct both standard comparative analysis of 24-hour blood pressure (BP) monitoring and cosinor-analysis for chronobiological assessment of HTN circadian rhythms in shift workers of the Arctic polar region and native residents of Tyumen city. **Design and methods.** Altogether 373 patients with HTN stage I–II (control group) and 144 patients with HTN stage I–II (comparative group) were examined and underwent 24-hour BP monitoring, echocardiography, brachiocephalic artery ultrasound, treadmill ergometer test, 24-hour ECG Holter monitoring. **Results.** In the conditions of Arctic shift work, clinical implications of HTN were more evident and associated with structural heart alterations, high frequency of atherosclerosis in brachiocephalic arteries, dyslipidemia, low exercise tolerance and level of adaptive potential. In northern citizens with HTN circadian BP profile was associated with low circadian rhythm indices, high BP variability, mainly night hyperbaric overload that explains high frequency of HTN circadian BP profile («non-dipper» and «night-peaker»). Chronobiological disturbances in HTN circadian rhythm in shift workers was caused by the malfunction of correspondence in internal and external cueing of physiological processes (desynchronosis) influenced by the conditions of shiftwork.

**Key words:** arterial hypertension, chronostructure of arterial blood pressure rhythms, shift work in Arctic polar region

*For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Shipitsyna NV, Gubin DG, Poshinov FA. Chronostructure of blood pressure in shift-workers in the Arctic polar region. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):500–513. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-500-513.*

### Введение

За счет высокой распространенности среди населения (39,5% по данным Всероссийского научного общества кардиологов, ВНОК, 2010, в настоящее время носящего название Российского общества кардиологов, РКО) заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) приобрела масштабы эпидемии [1]. В условиях Заполярья среди некоренных жителей распространенность АГ достигает 47% [2]. АГ является важной проблемой здоровья среди лиц, работающих вахтовым методом [3], так как является

типичной болезнью адаптации [4]. Гипертензивное влияние Севера именно на мигрантов подтверждается тем, что среди коренного населения уровни артериального давления (АД) определяются чаще как нормальные, чем как повышенные [5]. Экономически выгодное освоение северных территорий возможно только при привлечении трудоспособного населения из других регионов страны при помощи экспедиционно-вахтового метода труда [6]. Но преимущества вахты достигаются за счет «биосоциальной платы», характеризующейся по-

стоянными перемещениями или внутри, или вне северного региона, напряжением физиологических функций. При этом комплекс климатических факторов оказывает деформирующее влияние на структуру биологических ритмов, что приводит к развитию десинхроноза [7]. Не последнюю роль в этом играет фотопериодический статус заполярного региона (полярный день, полярная ночь) [8]. В результате выраженной нагрузки на механизмы регуляции и функциональные резервы организма возникают нарушения адаптационно-приспособительных реакций, которые в свою очередь проявляются повышением АД с формированием стойкой гипертензии. Использование суточного мониторинга АД (СМАД) показало синхронность колебаний уровня АД со временем суток, с периодами активности или отдыха и их зависимость от физической активности, эмоционального статуса, непривычных режимов сна и бодрствования [9], что особенно актуально в режиме северной вахты. Одной из причин изменения циркадианной активности АД на Севере может быть преобладание высокочастотной ритмики [10]. Факт «распада» циркадианной структуры АД в условиях измененного фотопериодизма Крайнего Севера на широкий спектр ультрадианных ритмов показали в своей работе Рагозин О. Н. и соавторы [11]. В данной работе изучены клинические различия течения АГ, проведен сравнительный стандартный анализ СМАД и косинор-анализ для хронобиологической оценки суточных ритмов АД у работников арктической вахты и постоянных жителей Тюмени.

**Материалы и методы**

*Материалы*

В период с 2002 по 2010 годы обследован 881 мужчина в возрасте от 20 до 59 лет. В данной работе в группу наблюдения вошли 373 больных с АГ 1–2 степени повышения АД, работающих в режиме вахтового труда, в группу сравнения — 144 пациента с АГ 1–2 степени повышения АД, проживавших в умеренной климатической зоне (Тюмень). Исследование соответствовало этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской

декларацией и правилами клинической практики в Российской Федерации (2003); все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Северная группа была обследована непосредственно в условиях Крайнего Севера, на базе Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург». Тюменская группа — в отделении артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр». Верификация диагноза АГ по стадиям, степени повышения АД и стратификация больных по группам риска проведены на основании рекомендаций ВНОК (2008–2010). В комплекс первичных исследований включались: исследование плазмы крови на содержание общего холестерина (ХС) и его фракций — ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), креатинина, глюкозы; электрокардиограмма, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА) с определением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) и доплерографией кровотока по БЦА и в интракраниальных артериях, тредмилэргометрия (ТМЭМ). Критерии включения: АГ 1 и 2 степеней, АГ с риском 3, нормальный ночной сон, отсутствие ночных смен в трудовой деятельности. Критерии исключения из исследования: злокачественная АГ и симптоматические формы АГ, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность II–IV функционального класса. Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту, который у больных АГ в северной и тюменской группах составил соответственно  $46,0 \pm 6,0$  и  $45,2 \pm 7,5$  года ( $p = 0,4450$ ). Средняя длительность течения АГ у северных пациентов с АГ составила  $7,4 \pm 5,0$  лет, у тюменских —  $7,4 \pm 6,4$  года ( $p = 0,7333$ ). Всем пациентам на «чистом» фоне (или через 3 дня отмены) проводилось 3-кратное измерение клинического АД. Длительность проживания на Севере составила  $16,5 \pm 6,8$  года, средний стаж работы вахтой колебался от 4,7 до 15,7 года ( $11,2 \pm 3,8$  года).

Таблица 1

**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППЕ НАБЛЮДЕНИЯ И СРАВНЕНИЯ**

Группа	Северная группа		Тюменская группа		p
	n	мм рт. ст.	n	мм рт. ст.	
АГ 1–2 степени	373	САД	144	САД	0,3222
		157,5 ± 13,7		153,9 ± 5,2	
		ДАД		ДАД	0,0640
		106,7 ± 8,8		100,3 ± 7,6	

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между северной и тюменской группами.

Преимущественным режимом вахтования во всех северных подгруппах был «месяц работы — месяц отдыха» (94,2%). Средние значения офисного АД в группе наблюдения и сравнения представлены в таблице 1.

#### Методы

СМАД проводилось всем обследованным по стандартной схеме (в соответствии с рекомендациями «NBREP» США, 1990) с использованием осциллометрического метода, на оборудовании «Tonoport IV» (Hellige, США) и «BPLAB» (ООО «Пётр Телегин», Россия). Мониторы соответствовали международным стандартам и протоколам ААМ/ANSI (США) и BHS (Великобритания). В тюменской и северной группах был проведен контроль сопоставимости результатов. Согласно протоколу (Joint National Committee on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Pressure, 1993) рассчитывались стандартные показатели СМАД.

ЭхоКГ и УЗИ БЦА выполнены цифровыми ультразвуковыми сканерами фирм «Cypress Ultrasound System» (Siemens, USA) и «MyLab30» (ESAOTE S.p.A., Италия) (Ямбург), «General Electric» (Vivid 7 Dimension, USA) (Тюмень). УЗИ в Тюмени и в Ямбурге проведены одним и тем же исследователем (Ветошкин А.С.). Степень гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (ГЛЖ) оценивалась на основании расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по методике Penn Convention и индексированной к площади поверхности тела — индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Наличие ГЛЖ устанавливали при величине ИММЛЖ, превышающей 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин. На основании значений ИММЛЖ и относительной толщины стенок выделяли геометрические типы ЛЖ: «нормальная геометрия», «концентрическая гипертрофия», «эксцентрическая гипертрофия», «концентрическое ремоделирование». В соответствии с рекомендациями ВНОК (2010) для оценки диастолической функции ЛЖ использованы: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (VE) и наполнения в систолу предсердий (VA), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Признаком диастолических нарушений у больных с нормальной систолической функцией ЛЖ считали следующие значения соотношения E/A: менее 1 — для пациентов в возрасте до 50 лет, менее 0,5 — для больных старше 50 лет. Проводилось ультразвуковое сканирование БЦА и интракраниальных артерий. Исследованы: толщина КИМ, состояние сосудистой стенки, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ). Измерения выполнялись в режиме «offline». Толщина КИМ

определялась на расстоянии 2 см от бифуркации общей сонной артерии на задней стенке (норма — менее 0,8 мм, верхняя граница нормы — 0,9 мм, утолщение — более 0,9 мм). За АСБ принималось локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизменного КИМ, выступающего в просвет сосуда и отличающееся по своей структуре от неизменной стенки артерии и/или утолщение КИМ более 1,3 мм [12]. ТМЭМ выполнялась в утренние часы, на фоне 3-дневной отмены препаратов по стандартной методике Bruce на оборудовании «Cardiovit CS 200» (Schiller, Швейцария) в Ямбурге, «General Electric» Marquette Series 2000 (США) в Тюмени. Сопоставимость результатов ТМЭМ северной и тюменской групп проверена после проведения серии контрольных сравнительных тестов. Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась по формуле: ЧСС<sub>max</sub> = 220 — возраст (в годах) для мужчин. Анализировались: двойное произведение, индексы хронотропного и инотропного резервов. Уровень напряжения адаптационных механизмов организма оценивался по величине адаптационного потенциала (АП) [13]. Уровень функционирования системы кровообращения определялся как «удовлетворительная адаптация» при АП ниже 2,6, «напряжение механизмов адаптации» — при АП от 2,6 до 3,1, «неудовлетворительная адаптация» — при АП от 3,1 до 3,5 и «срыв адаптации» — от 3,5 и выше. Уровень аэробной нагрузки определялся по величине «метаболическая единица» (МЕ) (1 МЕ соответствует потреблению кислорода в количестве 1,5 мл на 1 кг массы тела в минуту на уровне основного обмена). Исследование вариабельности ритма сердца проводилось на оборудовании фирмы Hellige (GE, USA) в течение 24 часов (холтеровское мониторирование электрокардиограммы), только в Ямбурге. Использовались параметры, рекомендованные Комитетом экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии (2007). Для анализа оценивали временные характеристики вариабельности ритма сердца: средний интервал RR (мс) (mean RR, мс); стандартное отклонение нормальных интервалов RR (мс) (standard deviation, SDNN, мс); стандартное отклонение всех средних 5 минутных нормальных синусовых интервалов за 24 часа (мс) (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс); процент интервалов RR, различающихся между собой более, чем на 50 мс (percentage of successive intervals differing by more than 50 ms, pNN50); квадратный корень из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними интервалами нормальных

RR (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD).

Для определения исходного вегетативного статуса применены опросы по таблицам (Вейн А. М., 2003) [14], для оценки качества жизни (КЖ) — 100-балльная шкала (субъективная оценка) и опросник для определения индекса активности DASI («The Duke Activity Status Index») [15]. Лабораторные биохимические анализы выполнены в лабораториях Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром Добыча Ямбург» и Филиала «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр», сертифицированных в Федеральной Системе Внешней Оценки Качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). Номера в реестре ФСВОК: 09295 и 04988/12–01 соответственно. Исследовались показатели: уровни содержания в плазме крови (натощак) глюкозы, креатинина, общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, индекс атерогенности по формуле: (общий ХС — ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП. При оценке индекса массы тела использованы критерии (IOTF). Нормальным значением считался уровень  $< 0,25$ , избыточным — диапазон от  $0,25$  до  $0,29$ , за ожирение принимались показатели, превышающие  $0,30$ . Различий по группам по массе ( $84,1 \pm 11,3$  кг  $p_{\text{anova}} = 0,4731$ ) и индексу массы тела ( $0,27 \pm 0,11$  кг/м<sup>2</sup>,  $p_{\text{anova}} = 0,0792$ ) не было.

В хронобиологическом анализе временных рядов широко используется косинор-анализ: аппроксимирование временного ряда независимыми синусоидами с фиксированными периодами — гармониками ведущего пика с проведением F-теста для оценки достоверности ритма [16]. Это позволило учитывать асимметричность фаз, определять ультрадианные ритмы, а также качественно и количественно описывать ритм с известным периодом с помощью амплитуды, фазы, МЕЗОРа, процентного вклада и достоверности [16]. Данный метод инкорпорирован в программу «Chronos-Fit» [17]. В работе использована адаптированная для решения этой задачи программа, созданная в Университете Миннесоты [18]. Алгоритм включал в себя косинор-анализ [16] методом наименьших квадратов, линейно по частоте от 1 цикла в 24 часа (ожидаемый циркадианный ритм) и далее ряд основных последовательных гармоник ультрадианной области спектра хронома. Фиксированные компоненты вышеуказанного спектра были проанализированы по величине амплитуд и 95 % достоверности фиксированных ультрадианных гармоник с периодами (Т), равными: Т = 24,0 часа, Т = 12,0 часа, Т = 8,0 часа, Т = 6,0 часа, Т = 4,8 часа; Т = 4,0 часа, Т = 3,4 часа; а ведущие гармоники,

циркадианная (Т = 24 часа) и циркасемидианная (Т = 12 часов) — по величине процентного вклада в общую вариабельность показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС. Для оценки хроноструктуры АД и ЧСС использовали следующие показатели: «Период ритма» — продолжительность колебательного цикла волнообразно изменяющегося процесса, «Акрофаза» — момент времени максимального значения показателя в периоде, «Батифаза» — момент времени минимального значения показателя в периоде; «МЕЗОР» («Midline Estimating Statistic of Rhythm» — статистическая срединная ритма), «Амплитуда» — максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРа, «Фаза ритма» — показатель, характеризующий состояние колебательного процесса в момент времени, когда регистрируется конкретная величина сигнала.

#### Статистическая обработка данных

Для статистического анализа результатов использовались: «STATISTICA 6,1–8,0» (StatSoft, США), «SPSS 17.0» (США), «MS Excel 2003». Количественные данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где М — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение. При сравнении 2 независимых групп применялся параметрический метод (t-критерий Стьюдента для независимых групп) и непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни при анализе количественных или порядковых признаков); при сравнении 2 и более зависимых групп — t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (параметрический метод) и критерий Уилкоксона (для выборок с любым распределением признака). При сравнении 2 связанных групп применялся критерий  $\chi^2$  МакНемара. В корреляционном анализе количественных показателей использовались уровни корреляции (r) Пирсона (параметрический) или ранговая корреляция по Спирмену (непараметрический). Множественные и парные сравнения проведены с помощью подпрограммы «Апостериорные сравнения» или с поправкой Бонферони.

#### Результаты

Течение АГ в условиях заполярной вахты имело более выраженную клиническую симптоматику. Значимо чаще, чем в условиях умеренного климата, пациенты предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (24,1 против 8,3 %,  $p = 0,0001$ ) и метеозависимость (59,5 против 40,6 %,  $p = 0,0001$ ), снижение концентрации внимания (23,1 против 11,1 %,  $p = 0,0022$ ) и ухудшения памяти (18,7 против 7,8 %,  $p = 0,0024$ ). Повышение АД в условиях

вахты значительно чаще сопровождалось жалобами на повышенную нервозность (14,3 против 6,9%,  $p = 0,0218$ ), и нарушения ночного сна (23,8 против 13,2%,  $p = 0,0081$ ) с сонливостью в дневные часы (28,2 против 9,7%,  $p = 0,0001$ ). При этом в 22,4% случаев появление вышеописанной симптоматики северяне связывали с прилетом на вахту или отлетом с нее.

У больных АГ северной группы в отличие от тюменцев значительно чаще выявлялись основные факторы риска: низкая физическая активность (83 против 64,1%,  $p = 0,0001$ ), избыточная масса тела (74,8 против 53,1%,  $p = 0,0002$ ), курение (53,1 против 34,4%,  $p = 0,0001$ ), употребление алкоголя (58,2 против 25,0%,  $p = 0,0001$ ). Чаще вахтовики были подвержены действию производственных факторов, таких как переохлаждение (24,1 против 10,4%,  $p = 0,0006$ ), производственный шум (46,3 против 23,6%,  $p = 0,0001$ ), чаще злоупотребляли поваренной солью (70,1 против 40,6%,  $p = 0,0001$ ), употребляли крепкий чай и кофе (48,6 против 37,5%,  $p = 0,0235$ ), животные жиры (55,8 против 48,4%,  $p = 0,1310$ ).

В северной группе пациентов в сравнении с тюменской по данным биохимического обследования определялись значимо большие значения содержания в плазме крови глюкозы ( $5,73 \pm 1,05$  против  $5,22 \pm 0,74$  ммоль/л,  $p = 0,0002$ ), креатинина ( $98,5 \pm 13,3$  против  $80,5 \pm 13,8$  мкмоль/л,  $p = 0,0001$ ) и атерогенных фракций липидов ХС ЛПНП ( $3,99 \pm 0,76$  против  $3,41 \pm 1,06$  ммоль/л,  $p = 0,0001$ ). Значимо более низкие показатели ХС ЛПВП ( $1,07 \pm 0,22$  против  $1,31 \pm 0,41$  ммоль/л) увеличили индекс атерогенности до патологического уровня ( $4,54 \pm 1,78$  против  $3,44 \pm 1,23$ ,  $p = 0,0001$ ). Вероятно, в связи с этим атеросклероз БЦА в условиях вахты определялся у 72% обследованных, что поч-

ти в 1,5 раза чаще, чем у жителей Тюмени, среди которых изменения были только у каждого второго (54,2%,  $p = 0,0001$ ) (табл. 2).

В северной группе нарушения функции вегетативной нервной системы (ВНС) регистрировались значительно чаще, чем у тюменских больных АГ как по данным опроса (60,2 против 42,2%,  $p = 0,0279$ ), так и по данным объективного осмотра (73,1 против 42,2%,  $p = 0,0001$ ). У северных пациентов с АГ показатели variability сердечного ритма (индексы SDNN и SDNN5) были значимо меньше, чем у лиц с нормальным АД ( $p = 0,0266$ ) на фоне значимо более низких значений циркадного индекса.

В сравнении с тюменской группой средний оценочный балл КЖ по данным опросника «DASI» у северных пациентов был значимо меньше: 45 (37; 45) против 58 (51; 58) ( $p = 0,0001$ ). Главным различием в оценке КЖ между обследованными группами оказалась степень физической активности. Больные АГ северной группы были менее активны, как в режиме выполнения нагрузок малой и средней интенсивности, так и в режиме выполнения нагрузок высокой интенсивности. Это подтвердилось данными ТМЭМ. Уровень напряжения адаптационных механизмов организма по данным коэффициента АП у пациентов с АГ северной группы был значимо выше, чем в тюменской группе ( $3,38 \pm 0,33$  и  $2,95 \pm 0,30$ ,  $p = 0,0001$ ) и находился в диапазоне «напряжения», «неудовлетворительной адаптации» и даже «срыва адаптации». В тюменской группе АП чаще соответствовал уровню «удовлетворительно» или «напряжения». Пороговый уровень максимального потребления кислорода в условиях Тюмени у больных АГ был значимо выше, чем у вахтовиков: 13,3 (9,9; 13,4) и 10,3 (9,2; 12,1) МЕ (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,0001$ ). Если у тюменских

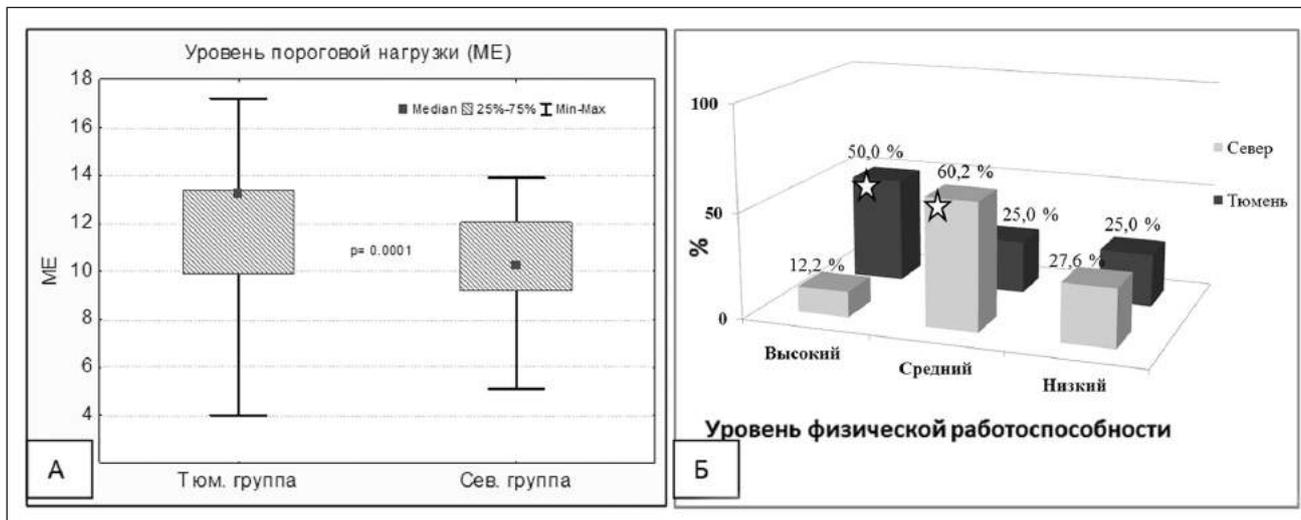
Таблица 2

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП

Показатель	Регион		p
	Тюмень	Север	
n	144	373	
Глюкоза, ммоль/л	$5,22 \pm 0,74$	$5,73 \pm 1,05$	<b>0,0002</b>
Триглицериды, ммоль/л	$1,86 \pm 1,01$	$1,76 \pm 0,92$	0,4412
Креатинин, мкмоль/л	$80,5 \pm 13,8$	$98,5 \pm 13,3$	<b>0,0001</b>
Общий ХС, ммоль/л	$5,50 \pm 1,06$	$5,79 \pm 1,08$	<b>0,0511</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,31 \pm 0,41$	$1,07 \pm 0,22$	<b>0,0001</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,41 \pm 1,06$	$3,99 \pm 0,76$	<b>0,0001</b>
ИАТ	$3,44 \pm 1,23$	$4,54 \pm 1,78$	<b>0,0001</b>

**Примечание:** ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИАТ — индекс атерогенности; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между северной и тюменской группами (выделен уровень  $< 0,05$ ).

**Рисунок 1. Уровень пороговой нагрузки (А) и физической работоспособности (Б) по данным тредмилэргометрии у больных артериальной гипертензией северной и тюменской групп**



больных уровень физической работоспособности по значениям метаболических единиц (МЕ) соответствовал высокому уровню у 50% пациентов, то в условиях вахты — только у 12,2% ( $\chi^2 = 48,7$ ,  $p = 0,0001$ ). В то же время средний уровень физической работоспособности значимо чаще регистрировался в условиях северной вахты: 60,2 против 25% ( $\chi^2 = 262$ ,  $p = 0,0001$ ). Тюменские пациенты с АГ отличались статистически значимо большей величиной удельной работы и продолжительностью выполнения нагрузочной пробы. Но в ответ на одинаковую по мощности нагрузку у пациентов тюменской группы выявлены существенно меньшие величины ЧСС, САД и ДАД, регистрируемые на высоте нагрузочной пробы. Так, если максимальное число ступеней нагрузочной пробы в Тюмени составило 4 (3; 4), то в условиях северной вахты — 3 (3; 4) (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,0001$ ). В условиях заполярной вахты частота умеренной и выраженной

гипертензивной реакции на физическую нагрузку была значимо выше, чем в Тюмени (75,2 против 54,7%,  $\chi^2 = 9,84$ ,  $p = 0,0017$ ) (рис. 1).

У лиц, работающих вахтовым методом, значения ММЛЖ и ИММЛЖ были значимо выше, чем у тюменских пациентов с АГ (ММЛЖ:  $281,5 \pm 90,4$  против  $247,5 \pm 76,6$  г соответственно,  $p = 0,0002$ ; ИММЛЖ:  $130,3 \pm 26,2$  против  $128,8 \pm 36,4$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,0024$ ). Наиболее распространенным типом структурных изменений ЛЖ у больных северной группы была концентрическая ГЛЖ, которая диагностировалась у 52,5% (в тюменской — 36,8%,  $p = 0,0014$ ). У больных АГ тюменской группы изменение геометрии ЛЖ чаще носило характер эксцентрической ГЛЖ (4,9 против 1,3%,  $p = 0,0148$ ). Частота концентрического ремоделирования ЛЖ была незначимо выше у тюменцев (41,8 против 50,7%,  $p = 0,0684$ ). Более высокие значения ММЛЖ и ИММЛЖ были обусловлены большей толщиной

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПОВ ГЕОМЕТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП**

Группа		Концентрическое ремоделирование	Эксцентрическая ГЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Норма	Всего
АГ	Север	41,8% (n = 156)	1,3% (n = 5)	52,5% (n = 196)	4,3% (n = 16)	373
	Тюмень	50,7% (n = 73)	4,9% (n = 7)	36,8% (n = 53)	7,6% (n = 11)	144
	p	0,0684	<b>0,0148</b>	<b>0,0014</b>	0,1311	—

**Примечание:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; АГ — артериальная гипертензия; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между северной и тюменской группами (жирным шрифтом выделен уровень < 0,05).

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СТРУКТУРЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП**

Показатель	Север	Тюмень	P
n	294	64	
КДР, см	4,6 ± 0,5	4,9 ± 0,7	<b>&lt; 0,0001</b>
МЖП (диастола), см	1,36 ± 0,22	1,16 ± 0,21	<b>&lt; 0,0001</b>
ЗСЛЖ (диастола), см	1,37 ± 0,21	1,18 ± 0,16	<b>&lt; 0,0001</b>
Объем ЛПС, мл	40,0 ± 3,9	38,4 ± 3,3	<b>0,0088</b>
ФВ, %	70,5 ± 9,1	64,4 ± 4,6	<b>&lt; 0,0001</b>

**Примечание:** КДР — конечный диастолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛПС — левое предсердие; ФВ — фракция выброса; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между северной и тюменской группами (жирным шрифтом выделен уровень  $p < 0,05$ ).

Таблица 5

**ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕСУТОЧНЫХ, СРЕДНЕДНЕВНЫХ И СРЕДНЕНОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ И СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Север	Тюмень	P
АГ	(n = 373)	(n = 144)	
САДд, мм рт. ст.	151,9 ± 9,3	155,4 ± 11,6	<b>0,0005</b>
ВСАДд, мм рт. ст.	16,5 ± 3,8	12,6 ± 3,3	<b>&lt; 0,00001</b>
ИВСАДд, мм рт. ст.	64,7 ± 24,5	71,0 ± 28,0	<b>0,0121</b>
САДн, мм рт. ст.	131,0 ± 11,7	127,2 ± 13,1	<b>0,0015</b>
ВСАДн, мм рт. ст.	15,0 ± 4,1	11,2 ± 3,6	<b>&lt; 0,00001</b>
ИВСАДн, мм рт. ст.	71,4 ± 29,1	61,8 ± 32,8	<b>0,0013</b>
ДАД24, мм рт. ст.	92,6 ± 7,0	87,6 ± 12,6	<b>&lt; 0,00001</b>
ИВДАД24, мм рт. ст.	67,4 ± 21,2	53,9 ± 26,0	<b>&lt; 0,00001</b>
ДАДд, мм рт. ст.	94,8 ± 7,2	93,2 ± 8,4	<b>0,0372</b>
ВДАДд, мм рт. ст.	11,7 ± 3,1	10,7 ± 3,0	<b>0,0011</b>
ИВДАДд, мм рт. ст.	66,2 ± 23,4	59,0 ± 26,9	<b>0,0121</b>
ДАДн, мм рт. ст.	86,1 ± 8,7	78,0 ± 10,0	<b>&lt; 0,00001</b>
ИВДАДн, мм рт. ст.	70,9 ± 28,8	42,8 ± 33,0	<b>&lt; 0,00001</b>
ЧСС24, мм рт. ст.	79,8 ± 9,0	74,6 ± 8,9	<b>&lt; 0,00001</b>
ВЧСС24, мм рт. ст.	13,1 ± 4,2	12,1 ± 3,6	<b>0,0120</b>
СИСАД	7,6 ± 6,2	12,6 ± 6,4	<b>&lt; 0,00001</b>
СИДАД	9,0 ± 7,2	16,6 ± 7,7	<b>&lt; 0,00001</b>
ЦИЧСС	1,14 ± 0,09	1,24 ± 0,12	<b>&lt; 0,00001</b>

**Примечание:** САДд — систолическое артериальное давление дневное; ВСАДд — дневная вариабельность систолического артериального давления; ИВСАДд — индекс времени систолического артериального давления дневного; САДн — систолическое артериальное давление ночное; ДАД24 — диастолическое артериальное давление 24-часовое; ИВДАД24 — индекс времени диастолического артериального давления 24-часового; ДАДд — диастолическое артериальное давление дневное; ВДАДд — дневная вариабельность диастолического артериального давления; ИВДАДд — индекс времени диастолического артериального давления дневного; ДАДн — диастолическое артериальное давление ночное; ИВДАДн — индекс времени диастолического артериального давления ночного; ЧСС24 — частота сердечных сокращений 24-часовая; ВЧСС24 — среднесуточная вариабельность частоты сердечных сокращений; СИСАД — суточный индекс систолического артериального давления; СИДАД — суточный индекс диастолического артериального давления; ЦИЧСС — циркадный индекс частоты сердечных сокращений; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между группами наблюдения и сравнения.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ЛУЧШИХ ПЕРИОДОВ  
В СПЕКТРАХ РИТМОВ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 2-Й СТЕПЕНИ СЕВЕРНОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ГРУПП**

Ведущий период ритма (Т)	САД			ДАД		
	Север	Тюмень	p	Север	Тюмень	p
	n = 373	n = 144		n = 373	n = 144	
24 часа	154 (41,3%)	102 (70,8%)	<b>&lt; 0,0001</b>	162 (43,4%)	106 (73,6%)	<b>&lt; 0,0001</b>
12 часов	78 (20,9%)	21 (14,6%)	0,1033	73 (19,6%)	21 (14,6%)	0,1872
8 часов	35 (9,4%)	6 (4,2%)	<b>0,0506</b>	42 (11,3%)	8 (5,6%)	<b>0,0503</b>
6 часов	25 (6,7%)	5 (3,5%)	0,1638	28 (7,5%)	5 (3,5%)	0,0960
Шум	81 (21,7%)	10 (6,9%)	<b>0,0001</b>	68 (18,2%)	4 (2,8%)	<b>&lt; 0,0001</b>

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; n — количество пациентов; p — уровень значимости различий между северной и тюменской группами (жирным шрифтом выделен уровень  $p < 0,05$ ).

межжелудочковой перегородки ( $1,36 \pm 0,22$  против  $1,16 \pm 0,21$  см,  $p < 0,0001$ ) и задней стенки ЛЖ ( $1,37 \pm 0,21$  против  $1,18 \pm 0,16$  см,  $p < 0,0001$ ), а также значимо большим объемом камеры левого предсердия ( $40,0 \pm 3,9$  против  $38,4 \pm 3,3$  мл,  $p = 0,0088$ ) (табл. 3, 4).

Нормальное состояние диастолической функции ЛЖ у больных АГ в условиях вахты наблюдалась реже, чем у тюменских пациентов (63,6 против 73,4 %,  $p = 0,0475$ ). Ведущим нарушением как в группе вахтовиков, так и у тюменцев было нарушение 1-го типа (замедленной релаксации ЛЖ) — 31,3 и 19,5 % ( $p = 0,0001$ ).

Значимые различия северной и тюменской групп пациентов с АГ по данным СМАД показаны в таблице 5. В северной группе пациентов с АГ отмечены существенно более высокие значения среднесуточного ДАД за счет высоких показателей ночного ДАД. Соответственно, были повышены и индексы суточной и ночной гипербарической нагрузки, вариабельности дневного и ночного АД, которая была выше нормы за счет дневных часов ( $p < 0,00001$ ) и достигала верхней границы нормы ночью. Величины ЧСС<sub>24</sub>, ЧСС<sub>д</sub> и ЧСС<sub>н</sub> у северных пациентов с АГ были значимо выше, чем у больных группы сравнения.

У пациентов с АГ основной группы определялось выраженное уплощение суточных кривых АД: величины суточного индекса САД и суточного индекса ДАД, характеризующие ночное

снижение АД были значимо ниже популяционной нормы и меньше, чем у лиц тюменской группы (табл. 5). То же касалось ночного снижения ЧСС (значения циркадианного индекса 1,14 против 1,24,  $p < 0,0001$ ). У пациентов с АГ северной группы прослеживалась тенденция к менее скоростному утреннему подъему АД (САД и ДАД) в течение более длительного времени.

У пациентов с АГ северной группы степень ночного снижения АД отрицательно коррелировала с возрастом ( $r = -0,2154$ ,  $p = 0,008$ ), северным стажем ( $r = -0,2057$ ,  $p = 0,013$ ), стажем работы вахтой ( $r = -0,2280$ ,  $p = 0,012$ ) и с типом вахты ( $r = -0,2254$ ,  $p = 0,028$ ). В тюменской группе суточные индексы АД значимо отрицательно коррелировали только с возрастом ( $r = -0,2728$ ,  $p = 0,001$  для суточного индекса САД и  $r = -0,3037$ ,  $p = 0,001$  для суточного индекса ДАД).

В северной группе больных АГ в суточном профиле САД преобладали типы «non-dipper» (51,7 против 32,6 %,  $p = 0,0001$ ) и «nigh-peaker» (11,0 против 3,5 %,  $p = 0,0075$ ), по суточному профилю АД — также «non-dipper» (44,0 против 16,7 %,  $p = 0,0001$ ) и «night-peaker» (9,9 против 2,8 %,  $p = 0,0076$ ). В тюменской группе пациентов с АГ значимо чаще определялись по суточному профилю САД — «dipper» (52,8 против 34,0 %,  $p = 0,0001$ ) и «over-dipper» (11,1 против 3,2 %,  $p = 0,0004$ ), и по суточному профилю ДАД — только «over-dipper» (34,7 против 6,7 %,  $p = 0,0004$ ), что не ис-

ключает функциональную активность вегетативных (сегментарных) центров регуляции АД у части тюменских пациентов.

В условиях северной вахты устойчивые циркадианные ритмы САД/ДАД определялись только у 41,3/43,4% больных, а в Тюмени — у 70,8/73,6% соответственно ( $p < 0,0001/p = 0,0001$ ). Имела место тенденция к превалированию 12-, 8- и 6-часовых периодик и значимое преобладание недифференцируемых гармоник (шума) — 21,7 против 6,9%  $p = 0,0001$  по САД и 18 против 2,8% по ДАД и ультрадианных 8 — часовых гармоник. Таким образом, в условиях Крайнего Севера у пациентов с АГ чаще выявлялись ультрадианные ритмы АД или шумы (табл. 6).

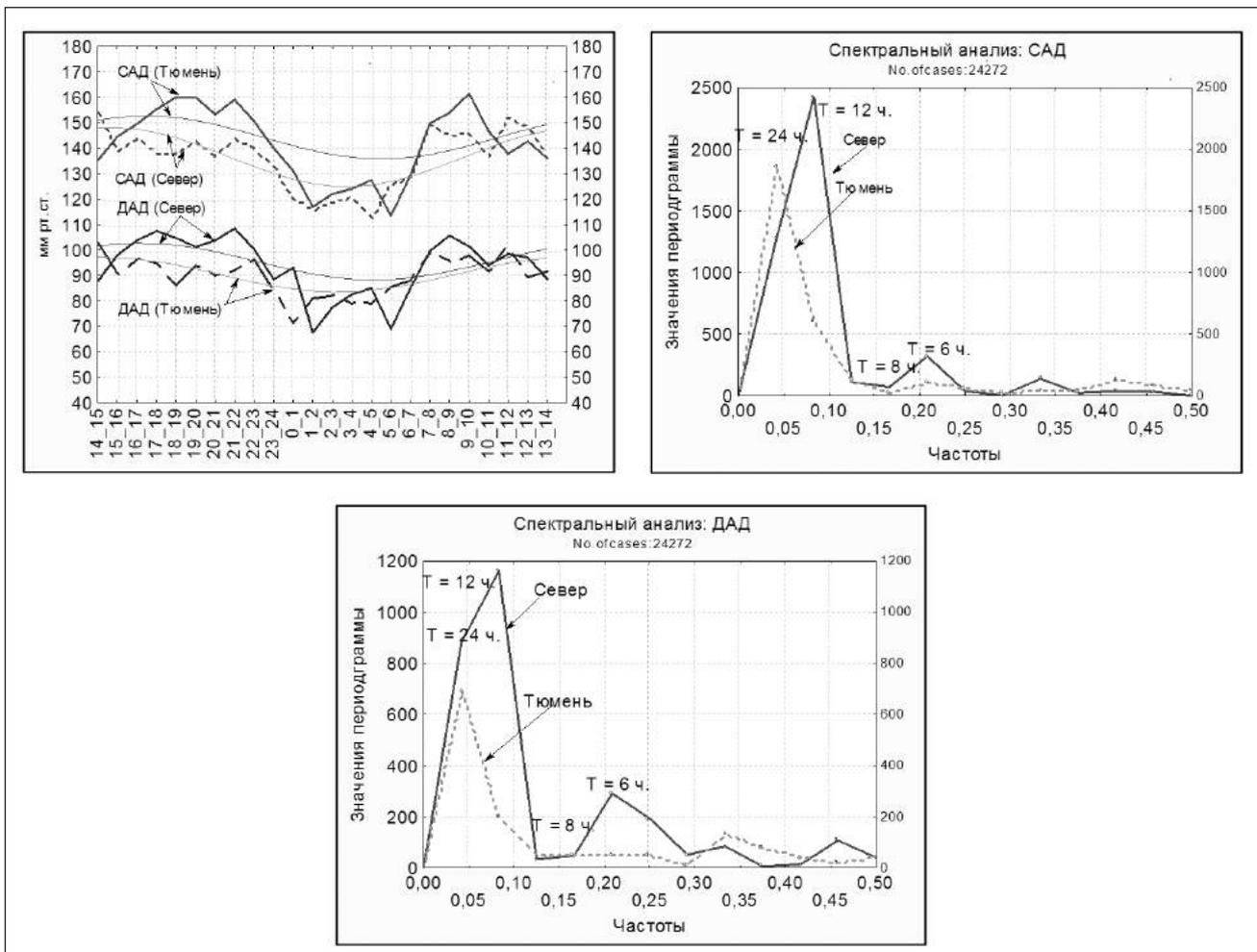
Существенные различия показал анализ основных хронобиологических характеристик околосуточных ритмов САД и ДАД между пациентами северной и тюменской групп. Околосуточные ритмы как САД, так и ДАД у пациентов с АГ в условиях

северной вахты имели значимо низкие процентные вклады, амплитуды со значимыми различиями положения акрофаз, сдвинутых на более поздние часы. У пациентов северной группы определены более плоские суточные ритмы САД и ДАД, а данные спектрального анализа Фурье подтверждают преобладание ультрадианной ритмики и шумов в спектре суточного АД (САД и ДАД) (рис. 2).

### Обсуждение

По данным исследования, течение АГ в условиях заполярной вахты имело более выраженную клиническую картину, чем у лиц, проживающих в умеренном климате. В северной группе пациентов метеозависимость, головная боль, быстрая утомляемость, сонливость и нарушения ночного сна являлись ведущими жалобами, характерными для астеновегетативных изменений, играющих важную роль в нарушении процессов адаптации и развитии АГ. В свою очередь, уровень качества адаптивных

**Рисунок 2. Почасовые кривые и данные спектрального анализа Фурье суточных ритмов систолического артериального давления и диастолического артериального давления у пациентов северной и тюменской групп**



процессов определяется состоянием функционирования автономного звена ВНС. Повышение активности симпатического и недостаточность парасимпатического отделов ВНС является одним из патогенетических механизмов возникновения и становления АГ [12]. В северной группе нарушения функции ВНС регистрировались значимо чаще, чем у тюменских больных АГ как по данным опроса, так и по данным объективного осмотра. Преобладание симпатической активности приводит к нарушению естественного суточного ритма АД, в частности, к недостаточному его снижению в ночное время [19].

В северной группе пациентов, в сравнении с тюменской по данным биохимического обследования определялись значимо большие значения содержания в плазме крови глюкозы, креатинина и атерогенных фракций липидов, что увеличило индекс атерогенности до патологического уровня. Одним из следствий адаптации организма к условиям высоких широт является существенная перестройка метаболизма и, в частности, переход на новый уровень энергообеспечения, ведущий к компенсаторной активации липидного обмена, что сопровождается изменениями липидного спектра сыворотки крови, то есть развитием у северян дислипидемии. Атеросклероз способствует ремоделированию сосудистой стенки, что ведет к более выраженному поражению органов-мишеней и большой частоте возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что климато-географические факторы Крайнего Севера вносят существенный вклад в ухудшение эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ [20]. В северной группе пациентов атеросклероз стенок сонных артерий был выявлен у 72 % обследованных, что почти в 1,5 раза чаще, чем у жителей Тюмени, среди которых изменения были только у каждого третьего. Это важно на Севере, где в условиях незавершенной адаптации АГ выступает на первый план как патологический процесс, ремоделирующий не только сердце, но и всю сеть периферических, церебральных, висцеральных и коронарных сосудов [21]. У лиц, работающих вахтовым методом, значения ММЛЖ и ИММЛЖ были значимо выше, чем у тюменских пациентов с АГ. Наиболее распространенным типом структурных изменений ЛЖ у больных северной группы была концентрическая ГЛЖ. В условиях вахты у пациентов с АГ значения дневного и ночного ДАД, ночное САД, включая суточную вариабельность этих показателей (и особенно в ночные часы), ЧСС были значимо выше, чем у лиц тюменской группы. В условиях высоких широт

высокая вариабельность АД показала значимые корреляционные связи с частотой формирования хронических форм патологии головного мозга, выраженностью поражений сосудов сетчатки глаза (гипертонической ретинопатии) и микроальбуминурией у больных АГ [22], что диктует выделение в группы риска среди больных АГ лиц с высокой вариабельностью АД.

В условиях заполярной вахты у пациентов с АГ уплощение суточных кривых АД было более выраженным, чем у больных тюменской группы. Как показал стандартный анализ СМАД, в северной группе пациентов с АГ преобладали суточные профили АД (САД и ДАД) «non-dipper» и «night-reaker». Недостаточное ночное снижение АД чаще всего возникает в результате дисрегуляторных изменений автономной нервной системы на фоне повышенной ночной активности симпатического отдела и недостаточной компенсации ночной симпатикотонии парасимпатическим отделом ВНС [23]. Таким образом, гиперсимпатикотония является общепризнанным фактором, связывающим физиологическую регуляцию сосудистого тонуса, сердечную деятельность и устойчивый прессорный ответ. При этом измененный фотопериодизм (повышенное действие света или его недостаток) в условиях Крайнего Севера сам по себе может провоцировать гиперсимпатикотонию. Не последнюю роль играет стресс-обусловленный характер развития и течения АГ на Севере.

Таким образом, в нашем исследовании у больных АГ были выявлены региональные особенности суточного профиля АД. По мнению Полякова В. Я. и соавторов, большая выраженность нарушений суточного профиля, гемодинамических характеристик и специфичность их связи с факторами риска могут быть связаны с дополнительными средовыми нагрузками на организм больных АГ, вызванными комплексом климатогеографических факторов [24]. А выявленные особенности суточного профиля АД «dipper» и «non-dipper» у больных АГ могут рассматриваться как проявление их компенсаторно-приспособительных реакций к факторам среды [25]. Анализ основных хронобиологических характеристик суточных ритмов САД и ДАД выявил значимо низкие процентные вклады амплитуды со значимыми различиями положений акрофаз, сдвинутых на более поздние часы у пациентов с АГ в условиях северной вахты, а данные спектрального анализа Фурье подтверждают преобладание ультрадианной ритмики и шумов в спектре суточного АД (САД и ДАД). Бреус Т. К. и соавторы угасание амплитуды суточ-

ного ритма характеризуют как один из признаков десинхроноза, а высокие ее значения связывают с проявлением максимальной степени хаотичности в системе [26]. Уменьшение амплитуды циркадианных ритмов на фоне преобладания ультрадианного компонента в спектре колебаний АД и ЧСС в условиях заполярной вахты отражает снижение регуляторного потенциала сердечно-сосудистой системы и находится в прямой зависимости от геомагнитной активности [11].

По данным нашего исследования существенные и нетипичные для АГ изменения циркадианного ритма ЧСС, имеющего в большей степени, чем АД, эндогенную природу, свидетельствуют о вовлеченности центральных механизмов регуляции циркадианной системы и их важной роли в генезе хроноструктурных особенностей крайних северных широт. Есть основания полагать, что в условиях заполярной вахты под действием экзогенных факторов механизмы нейрогуморальной регуляции АД претерпевают циркадианно зависимые изменения, модулирующие суточный ритм АД, функцию эндотелия, структурные изменения сердца и артерий. В результате появляются нарушения метаболизма и гемодинамические сдвиги в сторону повышения АД, ГЛЖ, развития атеросклероза.

### Выводы

Таким образом, в условиях северной вахты клинические проявления АГ более выражены и связаны со структурными изменениями сердца, высокой частотой атеросклероза БЦА, дислипидемией, низкой толерантностью физическим нагрузкам и уровнем адаптационного потенциала. Суточный профиль АД у больных АГ характеризуется низкими значениями суточных индексов, высокой вариабельностью, преимущественно ночной гипербарической перегрузкой, что объясняет высокую частоту суточных профилей АД «non-dipper» и «night-peaker». Хронобиологические нарушения суточных ритмов повышенного АД в условиях вахты обусловлены нарушением соотношения внутренней и внешней синхронизации физиологических процессов (десинхронозом) под влиянием условий вахтового труда.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Ощепкова Е. В. Федеральная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ» 5-летние итоги ее реализации. Здравоохранение РФ. 2007;5:18–21.

[Oshchepkova EV. Prevention and treatment of an arterial hypertension in the Russian Federation 5-year results of its realization. Zdravookhranenie RF = Health Care System in Russia. 2007;5:18–21. In Russian].

2. Буганов А. А., Ивлева Г. И., Тесля Е. Ф. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с патологией щитовидной железы на Крайнем Севере. Вестник РАМН. 2008;5:32–35. [Buganov AA, Ivleva GI, Teslya EF. Structural and functional changes of the myocardium in patients with arterial hypertension associated with thyroid pathology in Far North. Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS. 2008;5:32–35. In Russian].

3. Архиповский В. Л. Сердечно-сосудистая патология: распространенность, основные факторы риска. Экология человека. 2007;7:20–25. [Arkhipovskiy VL. Cardiovascular pathology: prevalence, major risk factors. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2007;7:20–25. In Russian].

4. Кривошеков С. Г., Леутин В. П., Диверт В. Э., Диверт Г. М., Платонов Я. Г., Ковтун Л. Т. и др. Системные механизмы адаптации и компенсации. Бюлл. СО РАМН. 2004; (112),2:149–153. [Krivoschekov SG, Leutin VP, Divert VE, Divert GM, Platonov YaG, Kovtun LT et al. System mechanisms of adaptation and compensation. Bulletin of Siberian Branch of RAMS. 2004;112(2):149–153. In Russian].

5. Попушой А. А., Налимов М. Ю., Четвертаков В. А., Малишевский М. В., Клевцова Т. В., Васина А. А. и др. К вопросу об артериальной гипертонии у коренного населения Крайнего Севера. Мед. наука и образование Урала. 2012;13(1):111–112. [Popushoy AA, Nalimov MYu, Chetvertakov VA, Malishevskiy MV, Klevtsova TV, Vasina AA et al. To a question of arterial hypertension at indigenous people of Far North. Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala = Medical Science and Education in Ural. 2012;13(1):111–112. In Russian].

6. Боровиков В. А. Вахтовый метод организации труда: актуальность институционализации социально-трудовых отношений. Труд и социальные отношения. 2008;4:96–100. [Borovikov VA. Shift method of the organization of work: relevance of an institutionalization of the social and labor relations. Trud i Sotsialnye Otnosheniya = Work and Social Relations. 2008;4:96–100. In Russian].

7. Кривошеков А. П. Комплексное социально-гигиеническое исследование по охране здоровья работающих в газодобывающей промышленности в условиях Крайнего Севера Западной Сибири. Крайний Север: особенности труда и социализации человека: материалы междунар. науч.-практ. конф. Нов. Уренгой. 4–6 дек. 2008;2010:120–122. [Krivoschekov AP. Complex social and hygienic research on health protection working in the gas industry in Far North of Western Siberia. Abstract book of the International Scientific and Practical Conference. Nov. Urengoj. 2008;2010:120–122. In Russian].

8. Агаджанян Н. А., Губин Г. Д., Губин Д. Г. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания. Тюмень: Изд-во Тюменского ун-та. 1998: 168 с. [Agadzhanyan NA, Gubin GD, Gubin DG. Chronostructure of biological rhythms and habitat. Tyumen: Publishing House of Tyumen State University. 1998: 168 p. In Russian].

9. Hermida RC, Ayala DT, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007;(59):923–939.

10. Хетагурова Л. Г., Салбиев К. Д. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья. Владикавказ: Проект-Экспресс. 2000: 175 с. [Khetagurova LG, Salbiev KD. Chronometrically preclinical health disorders. Vladikavkaz: Proekt-Jekspress. 2000: 175 p. In Russian].

11. Рагозин О. Н., Бочкарев М. В. Ультраниантный вариант течения артериальной гипертензии на Севере в условиях измененного фотопериодизма. Материалы XII Международного симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». Москва: РУДН. 2007:353–354. [Ragozin ON, Bockarev MV. Ultratiny variant of arterial hypertension in the North in modified absence. Abstract book of the XII International Symposium “Ecological and physiological problems of adaptation”. Moscow: RUDN. 2007:353–354. In Russian].
12. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia. at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences. Mannheim, Germany. 2004. Brussels, Belgium. 2006. and Hamburg, Germany. 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–6. doi: 10.1159/000343145.
13. Баевский Р. М., Береснева А. П., Палеев Р. Н. Оценка адаптационного потенциала системы кровообращения при массовых профилактических обследованиях населения. Экспресс-информация ВНИИМИ. М. 1987. 65 с. [Baevsky RM, Berseneva AP, Palev RN rank adaptive capacity of the circulatory system during mass preventive examinations of the population. Express information VNIIMI. M. 1987. 65 p. In Russian].
14. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Медицинское информационное агентство. 2003: 749 с. [Vein AM. Vegetative frustration. Clinic. Diagnostics. Treatment. Moscow: Medical Information Agency. 2003: p. 749. In Russian].
15. Hltaky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardio.* 1989; Sep 15. 64(10):651–4: 651–654.
16. Nelson W., Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia.* 1979; Oct-Dec; 6(4):305–23.
17. Zuther P, Witte K, Lemmer B ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 1996; Aug;1(4):347–354.
18. Halberg F, Scheving LE, Lucas E, Cornélissen G, Sothorn RB, Halberg E et al. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. *Chronobiologia.* 1984; Jul-Sep;11(3):217–47.
19. Тихонов П. П., Соколова Л. А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления. *Кардиология.* 2007;47(1):16–22. [Tikhonov PP, Sokolova LA. Features of regulatory mechanisms of autonomous nervous system at patients with arterial hypertension with violation of a daily profile of arterial pressure. *Kardiologiya.* 2007;47(1):16–22. In Russian].
20. Ермакова Т. К., Саламатина Л. В., Буганов А. А. Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере. *Российский мед.-биол. вестник им. И. П. Павлова.* 2009;2:89–93. [Yerdakova TK, Salamatina LV, Buganov AA. Structurally functional changes of a vascular wall at patients with an arterial hypertension on Far North. *Rossijskij Mediko-biologicheskij Vestnik im. I. P. Pavlova = Russian Medical and Biology Bulletin n. a. I. P. Pavlov.* 2009;2:89–93. In Russian].
21. Белоусов Ю. Б., Несмараев Ж. Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. *Фармагека.* 2004;84(6):62–72. [Belousov YuB, Nesmaraev ZhN. Endotelial dysfunction as the reason of atherosclerotic damage of arteries at arterial hypertension. *Farmateka.* 2004;84(6):62–72. In Russian].
22. Агаджанян Н. А., Саламатина Л. В., Буганов А. А. Органные поражения и хронобиологическая структура суточного ритма артериального давления обследованных на Крайнем Севере. *Вестн. Российского университета дружбы народов. Серия Медицина.* 2003;2:23–29. [Agadzhanyan NA, Salamatina LV, Buganov AA. Organ defeats and hronobiologicheskyy structure of a daily rhythm of arterial pressure surveyed on Far North. *Vestnik Rossijskogo Universiteta Druzhby Narodov = Bulletin of Russian University of People's Friendship. Medicine.* 2003;2:23–29. In Russian].
23. Провоторов В. М., Лышова О. В., Чернов Ю. Н. Особенности суточной variability артериального давления и сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. *Вестник аритмологии.* 2000;20:66–72. [Provotorov VM, Lyshova OV, Chernov YuN. Features of daily variability of arterial pressure and warm rhythm at patients with a hypertensive illness. *Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology.* 2000;20:66–72. In Russian].
24. Поляков В. Я., Николаев Ю. А., Мацевская Т. Р. Региональные особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией и их взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюлл. СО РАМН.* 2011;(31)6:93–98. [Polyakov VYa., Nikolaev YU., Matsievskaya TR. Regional features of a daily profile of arterial pressure at patients with arterial hypertension and their interrelation with risk factors of cardiovascular diseases. *Bulleten of Siberian Branch of RAMS.* 2011;(31)6:93–98. In Russian].
25. Иевлева Г. И., Саламатина Л. В., Буганов А. А., Федорова Ю. А. Оценка артериального давления у трудоспособного населения Крайнего Севера. *Медицина труда и пром. экология.* 2003;2:11–13. [Ievleva GI, Salamatina IV, Buganov AA, Fedorova YuA. An assessment of arterial pressure at able-bodied population of Far North. *Medicina Truda i Promyshlennaya Ekologiya = Professional Medicine and Industrial Ecology.* 2003;2:11–13. In Russian].
26. Бреус Т. К., Чибисов С. М., Баевский Р. М., Шебзухов К. В. Хроноструктура биоритмов сердца и факторы внешней среды. М.: Изд-во Росс. ун-та дружбы народов. 2002: р. 232. ISBN 5–209–01404–5. [Breus TK, Chibisov SM, Baevskij RM, Shebzukhov KV. Chronostrukture of biorhythms of heart and environment factors. Moscow: Publishing House of the Russian University of People's Friendship. 2002: 232 с. ISBN 5–209–01404–5. In Russian].

**Информация об авторах:**

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр»;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, врач функциональной и ультразвуковой диагностики Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург»;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр»;

Губин Денис Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Шипицына Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ «НИИ кардиологии» «Тюменский кардиологический центр»;

Пошинов Федор Александрович — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории Филиала «Медико-санитарная часть» ООО «Газпром добыча Ямбург».

**Author information:**

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Branch of Federal State Budgetary Research Institution “Research Institute of Cardiology”;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Functional and Ultrasound Diagnostics Department, the Branch “Health Service” LLC “Gazprom Dobycha Yamburg”;

Ludmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Branch of Federal State Budgetary Research Institution “Research Institute of Cardiology”;

Denis G. Gubin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Biology Department, Tyumen State Medical Academy;

Natalia V. Shipitsyna, MD, PhD, Cardiologist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Center, Branch of Federal State Budgetary Research Institution “Research Institute of Cardiology”;

Fedor A. Poshinov, MD, PhD, Cardiologist of the highest level of specialization, the Branch “Health Service” LLC “Gazprom Dobycha Yamburg”.

## Морфофункциональная характеристика тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией

В. Г. Сиповский<sup>1,2</sup>, Р. В. Зверьков<sup>1</sup>, А. В. Смирнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Сиповский Василий Георгиевич,  
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, научно-исследовательский институт нефрологии, ул. Л. Толстого, д. 17, Санкт-Петербург, Россия, 197000.  
Тел./факс: +7(812)234-67-23.  
E-mail: sipovski@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
21.12.14 и принята к печати 10.03.15.

### Резюме

**Целью настоящей работы** было исследование состояния сосудов и стромы в тубулоинтерстиции почек у больных IgA-нефропатией. **Материалы и методы.** Оценивался коэффициент обструкции внутриорганных артерий. Были выполнены лабораторные и патоморфологические исследования, включая иммуногистохимическое на CD31. Кроме того была выполнена количественная/полуколичественная оценка патогистологических изменений: атрофии канальцев, очагового склероза, периваскулярного склероза, склерозированных клубочков, коэффициента обструкции артерий диаметром более 100 мкм. **Результаты.** Уровень сывороточного креатинина отрицательно коррелировал с коэффициентом обструкции артерий ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ) и положительно — с периваскулярным склерозом ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Количественные значения CD31 “+” перитубулярных микрососудов коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ) и коэффициентом обструкции артерий ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения структуры сосудов, а соответственно и гемодинамики паренхимы почек, могут быть связаны с процессом фиброобразования тубулоинтерстиция при IgA-нефропатии.

**Ключевые слова:** IgA-нефропатия, стромально-сосудистые маркеры, иммуногистохимия, морфометрия артерий

Для цитирования: Сиповский В. Г., Зверьков Р. В., Смирнов А. В. Морфофункциональная характеристика тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):514–521. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-514-521.

## Morphological and functional characteristics of tubulointerstitium in IgA-nephropathy

V. G. Sipovskiy<sup>1,2</sup>, R. V. Zverkov<sup>1</sup>, A. V. Smirnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasily G. Sipovskiy,  
First Pavlov State Medical University  
of St. Petersburg, Research Institute  
of Nephrology, 17 L. Tolstoy street,  
St Petersburg, 197000 Russia.  
Tel./Fax: +7(812)234-67-23.  
E-mail: sipovski@mail.ru

Received 21 December 2014;  
accepted 10 March 2015.

### Abstract

**Objective.** The aim of this study was to investigate the vessels and stroma in renal tubulointerstitium in IgA-nephropathy. **Design and methods.** The coefficient of arterial obstruction was assessed. The laboratory and pathological studies (including immunohistochemistry CD31 and quantitative/semi-quantitative assessment of pathohistopathological changes: atrophy of tubules, local sclerosis, perivascular sclerosis, sclerosed glomeruli, the coefficient of obstruction of the arteries with a diameter greater than 100 microns) were performed. **Results.** The serum creatinine level inversely correlated with the obstruction coefficient ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ), and positively — with perivascular sclerosis ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). There was a statistically significant positive correlation between CD31+ and creatinine ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ), and between CD31+ and arterial obstruction coefficient ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ). **Conclusion.** The results suggest that the changes in the vascular structure, and therefore the hemodynamic in renal parenchyma may be responsible for fibrosis in the tubulointerstitium in IgA-nephropathy.

**Key words:** IgA-nephropathy, stromal and vascular markers, immunohistochemistry, arterial morphometry

*For citation: Sipovskiy VG, Zverkov RV, Smirnov AV. Morphological and functional characteristics of tubulointerstitium in IgA-nephropathy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):514–521. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-514-521.*

### Введение

IgA-нефропатия является одной из наиболее распространенных форм гломерулонефритов и частой причиной терминальной почечной недостаточности. Через 20–25 лет течения заболевания появляется необходимость проведения заместительной почечной терапии у 15–40% заболевших [1, 2]. В прогрессировании хронических нефропатий, в том числе IgA-нефропатии, тубулоинтерстициальный (ТИН) фиброз имеет ведущее значение [3, 4]. Одним из механизмов прогрессии склероза ТИН является гемодинамический фактор, который большинство авторов связывают с состоянием перитубулярных капилляров [5] и практически не рассматривают при

этом состоянии более крупных сосудов, например, внутриорганных артерий разного калибра, за исключением ряда работ [6, 7].

В связи с этим **целью настоящей работы** было исследование артерий и микроциркуляторного русла тубулоинтерстиция почек при IgA-нефропатии посредством анализа клинико-морфологических маркеров, в том числе коэффициента обструкции внутриорганных артерий.

### Материалы и методы

В исследуемую группу вошло 15 пациентов, из них 7 мужчин, 8 женщин, средний возраст —  $31,73 \pm 11,46$  года. Больные пурпурой

Шёнляйна-Геноха, системной красной волчанкой и ассоциированные с вирусными гепатитами В и С (HBV/НВС-ассоциированные) гломерулонефриты не были включены. У всех пациентов диагноз IgA-нефропатии был подтвержден морфологически и классифицирован в соответствии с Oxford Classification 2009.

У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования, в частности: артериальное давление, общий белок сыворотки крови (г/л), альбумин сыворотки крови (г/л), креатинин сыворотки крови (Cr, ммоль/л); суточная потеря белка (СутПБ, г/сут).

Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались незамедлительно после получения пункционных образцов ткани в 4-процентном параформальдегиде на фосфатном буфере, рН 7,4, в течение 24 часов, при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Препараты были окрашены гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа (PAS), по Массону, по Джонсу, по Вейгерту (Veigert) и Конго красным.

Иммунофлуоресцентное исследование (прямая иммунофлуоресценция) осуществлялась на криостатных срезах с использованием FITC-меченых антител (ДАКО, Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей.

Для электронной микроскопии после стандартной обработки ультратонкие срезы биоптатов почек анализировались в трансмиссионном микроскопе «Jeol-7A» (Япония).

Иммуногистохимические реакции проводились на парафиновых срезах. После депарафинизации, регидратации, необходимой высокотемпературной демаскиции ингибирование эндогенной пероксидазы проводилось в 3-процентном растворе  $H_2O_2$  на метаноле. Моноклональные антитела к CD31 (PECAM-1) — Leica — использовались в качестве иммуноморфологического маркера сосудистого компонента ТИН. Фосфатно-солевой буфер был использован как отрицательный контроль. Срезы инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Антимышиную и антикроличью полимерные системы детекции «EnVision» (ДАКО, Дания) использовали для визуализации продукта реакции. В качестве визуализирующей хромогенной метки применяли диаминобензидиновую реакцию.

Изучение патоморфологических изменений проводилось в светооптическом микроскопе «Carl

Zeiss Imager Z2» (Германия) количественными и полуколичественными методиками. Анализ патогистологических изменений, в частности, атрофии канальцев, очагового склероза, периваскулярного склероза, склерозированных клубочков проводился полуколичественно. В зависимости от степени выраженности патологического процесса признак ранжировался следующим образом: 0 — отсутствие, 1 — до 25% объема паренхимы, 2 — до 50% объема паренхимы, 3 — более 50% объема паренхимы. Склероз клубочков определялся как процент склерозированных клубочков от общего числа их в исследованных срезах. При необходимости определялось среднее значение критерия (M) и ошибка средней (m) в группе.

Артерии диаметром более 100 мкм анализировались посредством определения коэффициента обструкции, определяемого как отношение длины внутреннего диаметра сосуда до субэндотелиальной базальной мембраны к внешнему диаметру сосуда до внешней границы средней оболочки (рис. 1). Представленный коэффициент отражает степень сужения просвета измеряемых сосудов (чем он меньше, тем значительнее обструкция просвета).

CD31 анализировался в эндотелии микрососудов коры почечной паренхимы каждого микропрепарата для анализа плотности микроциркуляторного русла [8], в 20 неперекрещивающихся полях зрения на увеличении 40 с использованием 100 точечного счета на каждое поле зрения. В иммуноморфологическом исследовании исключались из счета клубочки и артерии.

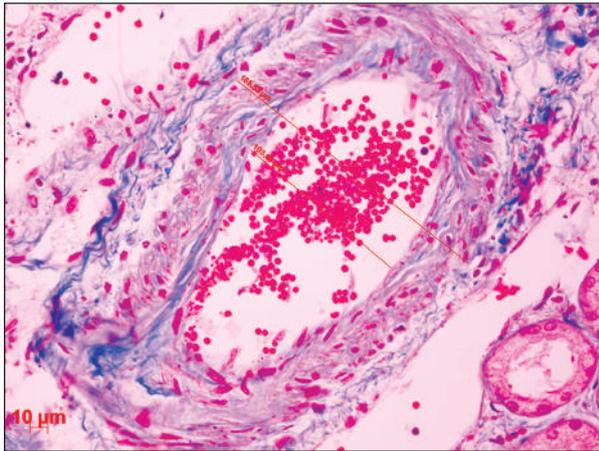
Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (STATISTICA 8.0 for Windows). Использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения с ошибкой средней ( $M \pm m$ ), медианы и межквартильного размаха. Корреляционный анализ осуществлялся с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена R, значимость различий и выявленных взаимосвязей определялась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основные клинико-лабораторные показатели представлены таблице 1.

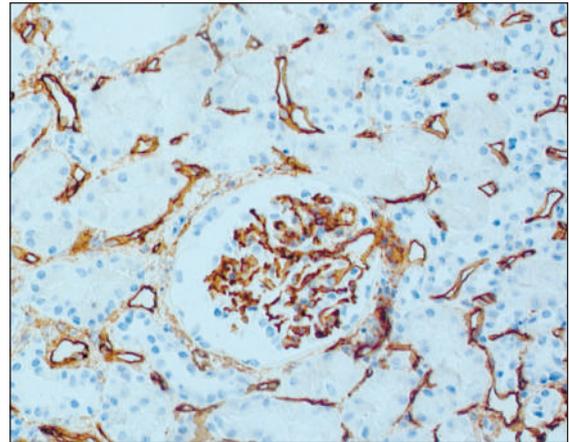
В группе больных IgA-нефропатией соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, средний возраст составил  $31,73 \pm 11,46$  года. Пятеро из 15 больных имели клинико-лабораторные признаки нефротического синдрома. При этом наличие

**Рисунок 1. Методика измерения просвета внутреннего и внешнего диаметра артерии**



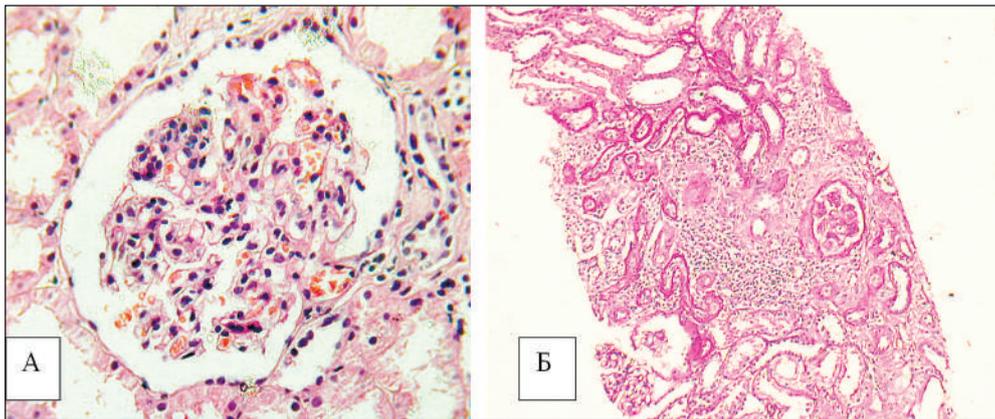
**Примечание:** на рисунке представлен срез артерии с гистометрическими значениями внутреннего и внешнего диаметра. Окраска по Массону. Увеличение  $\times 40$ .

**Рисунок 4. Микрофотограмма иммуногистохимической реакции на CD31 в паренхиме почек у пациентов с IgA-нефропатией**



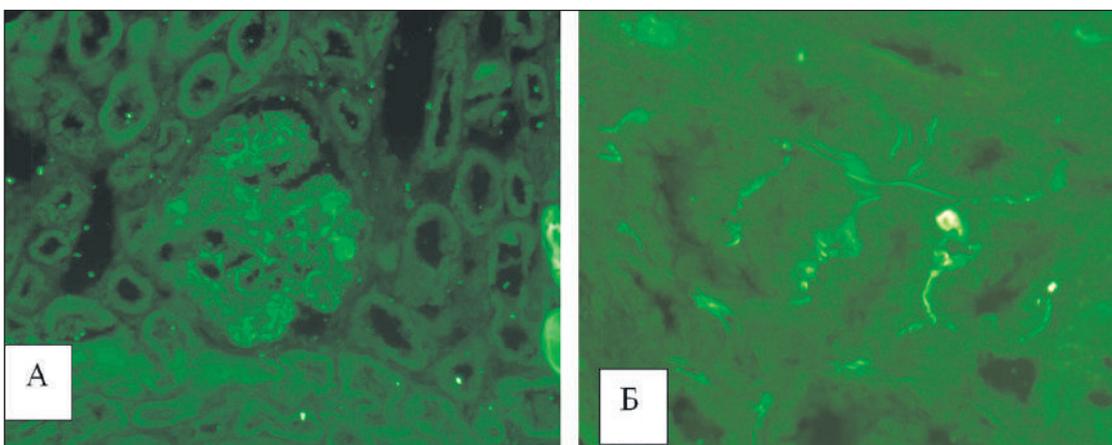
**Примечание:** иммуногистохимический продукт реакции на CD31 в эндотелии перитубулярных микрососудов тубулоинтерстиция и капиллярах клубочков. Увеличение  $\times 40$ .

**Рисунок 2. Микрофотограммы светооптических изменений гломерул и тубулоинтерстиция у пациентов с IgA-нефропатией**



**Примечание:** А. Глобальная гиперклеточность мезангия клубочка, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 40$ . Б. Очаговая гистио-лимфоцитарная инфильтрация в зоне интерстициального отека, атрофических изменений канальцев и склероза паренхимы. Окраска PAS-реакция. Увеличение  $\times 10$ .

**Рисунок 3. Иммунофлуоресцентные депозиты IgA у пациентов с IgA-нефропатией**



**Примечание:** А. Умеренной степени интенсивности (2–3+) в мезангии и частично по базальным мембранам капилляров клубочка. Прямая иммунофлуоресценция FITC. Увеличение  $\times 20$ . Б. Очаговые, линейные и гранулярные депозиты IgA в капиллярах интерстиция. Прямая иммунофлуоресценция FITC. Увеличение  $\times 20$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ  
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

№	Пол	Возраст	САД/ ДАД (мм рт. ст.)	Общий белок сыворотки крови (г/л)	Альбумин сыворотки крови (г/л)	Креатинин (ммоль/л)	Суточная потеря белка (г/сут)
(n = 5)	7/8	31,73 ± 11,46	150,00 /90,00 (110,0–200,0)/ (70,00–110,00)	60,00 (52,00–69,00)	37,00 (31,00–39,00)	0,11 (0,09–0,2)	5,00 (1,10–6,04)

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
СТРОМАЛЬНО-СОСУДИСТЫХ ПАРАМЕТРОВ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

Показатель	IgA-нефропатия (n = 15) M ± m
Склероз клубочков	0,20 ± 0,15
Атрофия канальцев	1,6 ± 0,73
Очаговый склероз	1,6 ± 0,73
Периваскулярный склероз	1,33 ± 0,72
Коэффициент обструкции артерий	0,468 ± 0,21

артериальной гипертензии (АГ) у лиц с нефротическим синдромом отмечалось лишь в двух случаях. Всего АГ наблюдалась у 5 больных. Из них 1-я стадия (JNC 7) была диагностирована у 3 пациентов, а 3-я стадия — у двоих. В последних случаях АГ 3-й стадии сочеталась с выраженной протеинурией (6,1 и 11,2 г/сут) и значимым нарушением функции почечной паренхимы, повышением уровня Сг сыворотки крови до 0,157 и 0,202 ммоль/л соответственно. Однако у остальных больных такой взаимосвязи между уровнем АГ, СутПБ и Сг не отмечалось. В целом клинико-лабораторные показатели соответствовали общеизвестным критериям IgA-нефропатии [9]. Длительность течения заболевания в большинстве случаев не представлялось возможным определить анамнестически ввиду субъективной оценки пациентами своего состояния, отсутствием регулярных данных анализов мочи и биопсийных исследований в представленной медицинской документации. Только у 2 из 15 пациентов диагноз был ранее подтвержден биопсией почек.

При светооптическом исследовании выявлялись уже признанные «классическими» патоморфологические признаки IgA-нефропатии: мезангиальная гиперклеточность и увеличение мезангиального матрикса (рис. 2 А). Степень выраженности этих патоморфологических изменений варьировала как по количеству клеток в мезангии, так и по распространенности. Сегментарный гломерулосклероз чаще всего встречался в виде классического типа

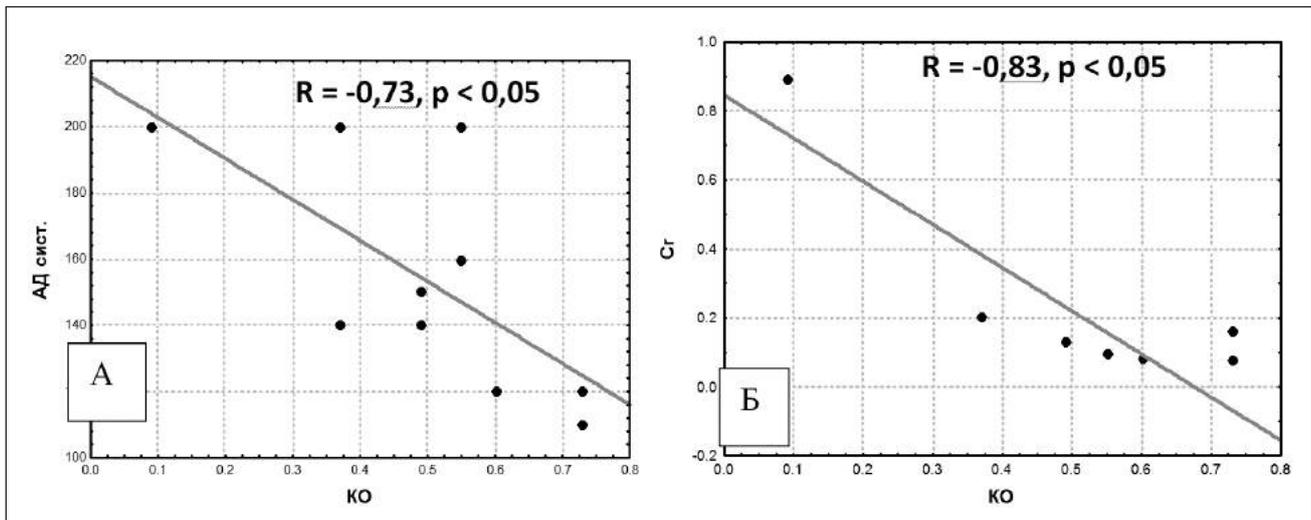
с формированием синехий с капсулой Боумена. Иногда структура клубочка имела «лобулярный» рисунок. Данные значений, характеризующие состояние стромально-сосудистых показателей в группе, представлены в таблице 2.

Склероз гломерул был незначительным. В ТИН наблюдались атрофические (атрофия эпителия канальцев) и склеротические процессы (очаговый и периваскулярный склероз), характеризующиеся умеренной степенью выраженности, очаговой локализацией, располагавшиеся преимущественно в кортикальной зоне. Атрофия канальцев сопровождалась уплощением эпителия, утолщением базальной мембраны и изменением их размеров (рис. 2 Б). Обструкция или сужение просвета артерий среднего калибра (> 100 мкм) сопровождалась эластофиброзом интимы с частичным истончением мышечного слоя артерий (рис. 1).

При иммунофлуоресцентном исследовании выявлялись признаки IgA-нефропатии: отложение IgA, С3 фракции комплемента и легких цепей лямбда в различных структурах клубочка (рис. 3 А). Тубулоинтерстициальная локализация продуктов реакции наблюдалась как в просвете канальцев, в цитоплазме эпителия канальцев, так и в микрососудах ТИН (рис. 3 Б).

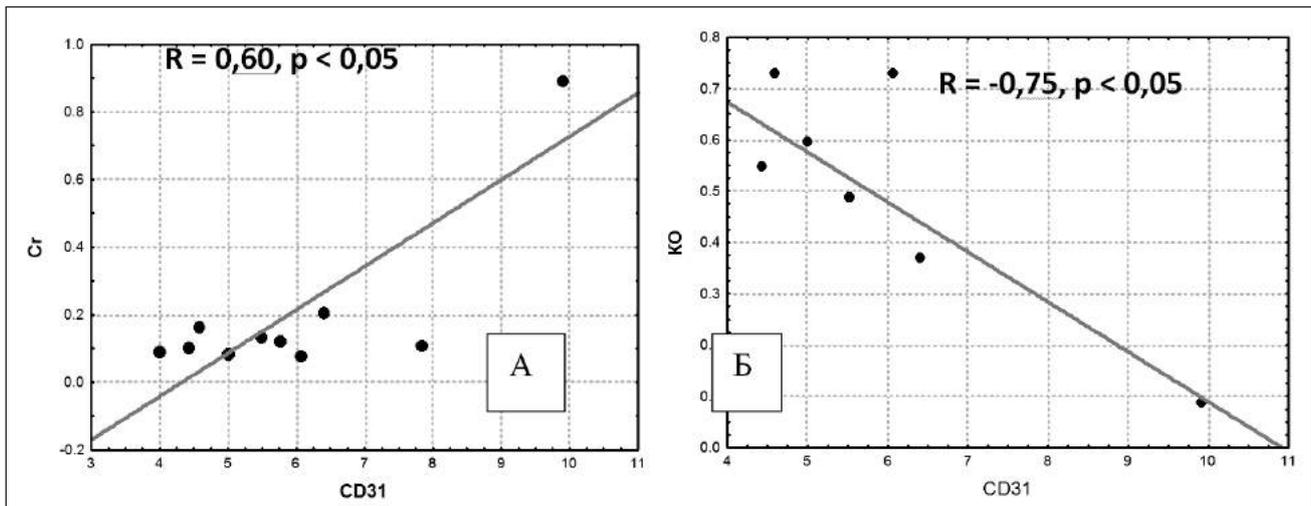
В почечной ткани продукт реакции на CD31 наряду с локализацией в эндотелии артерий среднего (более 100 мкм) и мелкого калибра (50–100 мкм) располагался в капиллярах клубочка и перитубуляр-

**Рисунок 5. Связь коэффициента обструкции артерий с уровнем артериального систолического давления (А) и уровнем креатинина сыворотки крови (Б)**



**Примечание:** АД сист. — систолическое артериальное давление; Сг — уровень креатинина сыворотки крови; КО — коэффициент обструкции артерий.

**Рисунок 6. Связь CD 31 «+» перитубулярных микрососудов с уровнем креатинина сыворотки крови (А) и коэффициентом обструкции (Б)**



**Примечание:** Сг — уровень креатинина сыворотки крови; КО — коэффициент обструкции артерий.

ных микрососудах (рис. 4). Степень выраженности обструкции артерий отрицательно коррелировала с уровнем систолического артериального давления (АД) ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5 А), причем аналогичная отрицательная корреляция была выявлена и с уровнем диастолического АД ( $r = -0,80$ ,  $p < 0,05$ ). Одновременно уровень Сг отрицательно коррелировал с коэффициентом обструкции артерий ( $r = -0,83$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5 Б) и положительно — с периваскулярным склерозом ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Количественные значения CD31 «+» перитубулярных микрососудов были связаны с уровнем Сг ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 6 А) и коэффициентом обструкции артерий ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 6 Б).

### Обсуждение

К настоящему времени установлено, что клинические признаки IgA-нефропатии, включающие показатели АД, сывороточного Сг и СугПБ, существенным образом связаны с тяжестью патоморфологических изменений паренхимы почки [9–11]. Результаты настоящего исследования совпадают с данной точкой зрения. В частности, уровень сывороточного Сг у наших больных положительно коррелировал с выраженностью АГ, периваскулярного склероза ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ) и при этом был обратно ассоциирован с коэффициентом обструкции артерий (рис. 5 Б), то есть прямо пропорционален степени сужения просвета артерий.

Коэффициент обструкции артерий был использован нами для характеристики степени сужения просвета артерии как одной из причин ишемии почечной паренхимы и механизма прогрессии фиброзных изменений [5]. Коэффициент был использован в качестве аналога сосудистого индекса, разработанного В.В. Серовым и соавторами в 1993 году. Несмотря на простоту метода, он оказался вполне информативным. Так, обратная корреляция по отношению к коэффициенту обструкции, а соответственно — к периметру просвета артерий, выявлена с уровнями систолического и диастолического АД, а также с сывороточным Сг, являющимся одним из основных показателей функционального состояния почечной паренхимы. Прежде всего, это свидетельствует о том, что патоморфологические изменения сосудистой стенки артерий, характеризующиеся сужением их просвета при IgA-нефропатии, могут быть связаны не только с иммунокомплексным патогенезом заболевания, но и с гипертензивным синдромом, который развивается и сопровождает течение патологии, морфологически манифестируя в виде тромботической микроангиопатии [11]. Кроме того, данные изменения носят необратимый характер, поэтому их можно рассматривать как еще один из предикторов течения заболевания.

Для более полноценной оценки состояния сосудистого русла почечной паренхимы, кроме морфометрии достаточно крупных артерий, был проведен анализ плотности микроциркуляторного русла ТИН, по результатам которого была выявлена значимая положительная взаимосвязь между количеством CD31+ (маркера эндотелия микроциркуляторного русла) микрососудов и уровнем Сг сывотки и отрицательная связь с коэффициентом обструкции артерий (рис. 6 А, 6 Б). Этот факт, на наш взгляд, свидетельствует о ремодуляции почечного кровотока, в частности микроциркуляторного русла в зависимости от состояния стенки и диаметра/периметра внутриорганных артерий почек (> 100 мкм). При таком сужении артерий, по-видимому, происходит компенсаторное увеличение количества капилляров в ТИН, что сопровождается склерозированием ТИН, повышением уровня Сг сывотки и, соответственно, снижением функции почки при IgA-нефропатии. Установленным фактом, подтверждающим данное предположение, являются данные о том, что количество CD31 “+” микрососудов ТИН положительно связано с количеством миофибробластов в ТИН с SMA “+” фенотипом [12]. На наш взгляд, данный феномен документирует связь активности профибротических факторов с ремодуляцией кровотока паренхимы почек у пациентов с IgA-нефропатией. Полученные результаты соответствуют представле-

ниям о том, что почечный фиброз характеризуется деструкцией нормальной ткани с последующей ремодуляцией почечной паренхимы, сопровождающейся накоплением избытка внеклеточного матрикса и волокон соединительной ткани [13, 14].

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ ряда патоморфологических маркеров состояния микроциркуляторного русла и артерий с диаметром более 100 мкм выявил процессы перестройки кровоснабжения ТИН при IgA-нефропатии и показал их взаимосвязь. Помимо этого, результаты исследования позволяют предположить, что прогрессия фиброза ТИН при IgA-нефропатии может иметь не только иммунокомплексный генез, но и быть следствием изменения гемодинамики паренхимы почек.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Ibel LS, Gyory AZ. IgA-nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73(5):79–102.
2. Сиповский В. Г., Добронравов В. А., Корунная А. В., Смирнов А. В. Клинико-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных с IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология*. 2013;17(4):32–35. [Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Corunaya AV, Smirnov AV. Clinico-morphological analysis of changes in renal interstitial peritubular microvessels in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with the assessment the activity of lectin complement system. *Nephrology*. 2013;17(4):32–35. In Russian].
3. Bohle A, Strutz F, Müller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. *Exp Nephrol*. 1994;2(4):205–210.
4. Bohle A, Wehrmann M, Mackensen-Haen S, Gise H, Mickeler E, Xiao TC et al. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(3):4–12.
5. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Intern*. 2008;74(7):867–872.
6. Семенов Д. В., Смирнов А. В., Кириллова Е. В., Дерябина О. А., Рябиков М. А., Добронравов В. А. Доплерографическая оценка артериального кровотока и изменение функции почек у больных атеросклерозом почечных артерий после реваскуляризации. *Нефрология*. 2012;16(1):45–52. [Semenov DV, Smirnov AV, Kirillov EV, Deryabina OA, Ryabikov MA, Dobronravov VA. Dopplerography assessment of arterial blood flow and changes in renal function in patients with atherosclerosis after renal artery revascularization. *Nephrology*. 2012;16(1):45–52. In Russian].
7. Шорманов И. С. Морфологические основы нарушения функции почек при расстройстве ренальной гемодинамики. *Нефрология*. 2005;10(1):62–66. [Shormanov IS. Morphological

bases of renal dysfunction in the disorder of renal hemodynamics. *Nephrology*. 2005;10(1):62–66. In Russian].

8. Хомерики С. Г., Жуков А. Г. Морфологические особенности капиллярной сети слизистой оболочки желудка у больных с портальной гипертензией. *Архив патологии*. 2011;73(1):43–46. [Homeriki SG, Zhukov AG. The morphological features of the capillary network of the gastric mucosa in patients with portal hypertension. *Arkhiv Patologii = Archives of Pathology*. 2011;73(1):43–46. In Russian].

9. Орлова С. А., Клемина И. К., Никогосян Ю. А., Каюков И. Г. IgA-нефропатия: клинико-морфологические параллели. *Нефрология*. 2002;6(4):34–33. [Orlova SA, Klemina IK, Nikoghosian YA, Kayukov IG. IgA nephropathy: clinical and morphological parallels. *Nephrology*. 2002;6(4):34–33. In Russian].

10. Glassock RJ. The pathogenesis of IgA-nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(2):153–160.

11. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O. et al. Clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA-nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):137–148.

12. Сиповский В. Г., Титова В. А., Пирожков И. А., Лебедев К. И., Смирнов А. В. Анализ стромально-сосудистых маркеров тубулоинтерстиция у больных с IgA-нефропатией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(4):58–66. [Sipovskiy VG, Titova VA, Pirojkoff IA, Lebedev KI, Smirnov AV. Analysis of stromal-vascular markers tubulointerstitium in patients with IgA-nephropathy. *Regional Circulation and Microcirculation*. 2014;13(4):58–66. In Russian].

13. Sheng-Nan P, Zeng HH, Fu AX, Chen XW, Zhu QX. Protection of rhein on IgA-nephropathy mediated by inhibition of fibronectin expression in rats. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(2):174–179.

14. Батюшин М. М., Пасечник Д. Г. Выявление виментина, панцитокератина, Е-катгерина и антител к CD10 маркеров эпителиально-мезенхимального перехода при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология*. 2014;17(5):23–28. [Batushin MM, Pasechnik DW. Identification of vimentin, pancytokeratin, e-Katherin and antibodies to CD10 markers of epithelial-mesenchymal transition in chronic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2014;17(5):23–28. In Russian].

#### Информация об авторах:

Сиповский Василий Георгиевич — заведующий лабораторией клинической иммунологии и морфологии научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зверьков Роман Валерьевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и морфологии научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Смирнов Алексей Владимирович — профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information:

Vasily G. Sipovskiy, MD, Head, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Senior Researcher, Department of Pathology, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Roman V. Zverkov, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksey V. Smirnov, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

## Адренергические и имидазолиновые механизмы функционирования артериального барорецепторного рефлекса в краткосрочной и долговременной регуляции артериального давления

Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс,  
Н. С. Рубанова, В. А. Цырлин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию  
15.06.15 и принята к печати 02.09.15.

### Резюме

**Цель** настоящей работы заключалась в изучении того, как избирательная активация центральных адренергических и имидазолиновых рецепторов в условиях покоя и эмоционального напряжения влияет на функциональное состояние артериального барорецепторного рефлекса (БР) в кратковременной и долговременной регуляции артериального давления (АД). **Материалы и методы.** Эксперименты проводились на бодрствующих крысах линии Wistar. Для активации адренергических рецепторов был использован клонидин (в дозах 1 и 10 мг/кг), для активации имидазолиновых рецепторов — моксонидин (в дозах 10 и 100 мг/кг). Эмоциональное напряжение вызывалось звуковым сигналом — звонком. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что активация имидазолиновых рецепторов центральной нервной системы не изменяет уровень АД, в то время как в центральной регуляции исходного тонуса сосудов и деятельности сердца активную роль играют альфа 2-адренергические системы. Показано, что в функционировании БР участвуют как имидазолиновые, так и альфа 2-адренергические системы. **Выводы.** Активация имидазолиновых рецепторов у крыс, находящихся в условиях эмоционального напряжения, восстанавливает исходный БР и уменьшает подъем АД. Альфа 2-адренергические системы не имеют существенного значения в реализации сердечно-сосудистых проявлений эмоционального напряжения.

**Ключевые слова:** артериальный барорецепторный рефлекс, адренергические рецепторы, имидазолиновые рецепторы, эмоциональное напряжение

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Рубанова Н. С., Цырлин В. А. Адренергические и имидазолиновые механизмы функционирования артериального барорецепторного рефлекса в краткосрочной и долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):522–528. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-522-528.

---

---

## Adrenergic and imidazoline mechanisms of arterial baroreceptor reflex in the short and long-term regulation of blood pressure

N. V. Kuzmenko, M. G. Pliss,  
N. S. Rubanova, V. A. Tsyrlin

V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nataliya V. Kuzmenko,  
V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre, 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.  
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 15 June 2015; accepted  
2 September 2015.

---

---

### Abstract

**Objective.** The purpose of this work was to study how selective activation of central adrenergic and imidazoline receptors influence functional state of the blood baroreceptor reflex (BR) in the short and long-term regulation of blood pressure (BP) at rest and under emotional stress. **Design and methods.** Experiments were conducted on awake Wistar rats. Clonidine (1 and 10 mg/kg) was used for adrenergic receptors activation, moxonidine (10 and 100 mg/kg) was used for imidazoline receptor activation. Emotional stress was caused by sound signal (a ring). **Results.** Studies demonstrated that the activation of central imidazoline receptors does not change BP level, while alpha 2-adrenergic systems play a major role in the central regulation of vascular tone and cardiac function. Both imidazoline and alpha 2-adrenergic systems participate in functioning of baroreceptor reflex. **Conclusions.** Emotional stress-associated imidazoline receptor activation restores initial BR and reduces BP elevation in rats. Alpha 2-adrenergic systems do not have a significant impact on cardiovascular manifestations of emotional tension.

**Key words:** arterial baroreceptor reflex, adrenergic receptors, imidazoline receptors, emotional stress

*For citation: Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS, Tsyrlin VA. Adrenergic and imidazoline mechanisms of arterial baroreceptor reflex in the short and long-term regulation of blood pressure. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):522–528. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-522-528.*

### Введение

Известно, что артериальный барорецепторный рефлекс (БР) принимает участие как в стабилизации артериального давления (АД) при кратковременных переходных процессах, так и в длительной регуляции кровообращения [1]. От состояния механорецепторного рефлекса из области высокого давления зависит не только величина сдвигов гемодинамики при эмоциогенном воздействии, но и способность организма противодействовать развитию длительной артериальной гипертензии. Предполагается, что в нейрохимической организации нервных структур, ответственных за функционирование механорецепторных рефлексов,

большое значение имеют адренергические системы. Показано [2], что соединения, активирующие альфа 2-адренорецепторы мозга, усиливают БР в покое и при этом угнетают прессорные реакции, обусловленные эмоциональным напряжением. Однако исследования последних лет позволяют предположить, что эффект ряда адренопозитивных веществ (и прежде всего производных имидазолина) может быть связан с активацией не только (или не столько) альфа 2-адренорецепторов, но и имидазолиновых рецепторов, идентифицированных в различных структурах головного мозга [3]. В то же время сравнение эффективности влияния лигандов адренергических и имидазолиновых рецепторов

на функционирование БР как при долговременной регуляции АД, так и в модуляции БР при эмоциональном напряжении до настоящего времени практически не проводилось.

**Цель настоящей работы** — осуществить у бодрствующих крыс избирательную активацию центральных адренергических и имидазолиновых рецепторов в условиях как покоя, так и эмоционального напряжения, и определить роль активации этих систем в обеспечении исходного уровня АД и адаптивных сдвигов гемодинамики при эмоциональном стрессе.

### Материалы и методы

#### *Общие положения и протокол экспериментов*

Работа была проведена на лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 200–350 г ( $n = 51$ ). Крысы содержались в условиях свободного доступа к пище и воде. Условия проведения исследований были согласованы с Этическим комитетом центра; было получено разрешение на их проведение (№ 77 от 21.06.2010).

В условиях свободного поведения у животных регистрировались среднее АД, межсистолический интервал (МСИ), а также артериальный БР в состоянии покоя и при аверсивном эмоциогенном воздействии, вызванном условным сигналом (звонком).

Для регистрации АД и внутривенного введения препаратов всем крысам за 2 дня до эксперимента в брюшную аорту (через бедренную артерию) и в бедренную вену вживляли катетеры из полиэтилена высокого давления диаметром 0,5–0,6 мм (Курганский комбинат медполимеров «Синтез»), заполненные раствором гепарина («Гедон Рихтер», Швейцария) в концентрации 500 МЕ/мл.

Все оперативные вмешательства проводились животным под общим наркозом (5 мл/кг 20% оксибутирата натрия и 18 мг/кг нембутала).

Во время эксперимента крысы находились в экспериментальной камере из оргстекла 230 × 170 × 140 мм; их движения ограничивались только сосудистыми катетерами, которые присоединялись через полиэтиленовые переходники: соответственно артериальный катетер к крану, соединяющему его с ртутным манометром и датчиком для регистрации АД (тензодатчик АД МНПП «Сампо»), а венозный катетер — к микроинъектору, через который вводились в ходе опыта исследуемые препараты.

Регистрация среднего АД и МСИ производилась с помощью автоматической установки [4]. Сигнал с датчика АД после усиления поступал через 10-разрядный аналого-цифровой преобразователь в IBM-совместимый компьютер для математической

обработки по программе, позволяющей с точностью до 1,5 мм рт. ст. определять среднее за сердечный цикл АД, с погрешностью менее 2 мс вычислять МСИ в диапазоне изменений от 100 до 360 мс, вычислять средние значения АД и МСИ и их вариабельность в виде среднеквадратичного отклонения на любом выбранном участке непрерывной записи, а также вычислять величину кардиохронотропного компонента барорефлекса.

#### *Тестирование барорецепторного рефлекса*

В ходе всех экспериментов у животных с интактными аортальными и каротидными барорецепторами проводилось тестирование БР в покое и при эмоциональном напряжении путем регистрации изменения МСИ при однократном внутривенном введении мезатона в дозе 0,03–0,1 мг/кг, вызывающем кратковременное повышение АД на 30–50 мм рт. ст. Величина БР измерялась в области, соответствующей линейному участку кривой, описывающей изменения МСИ при искусственном подъеме АД [4–6]. Вычисления величины БР как коэффициента линейной регрессии между скоростями изменения МСИ и подъема АД осуществлялись исходя из скоростей изменения соответствующих показателей. Коэффициент регрессии, представляющий собой тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, отражал количественное значение величины БР [7].

#### *Двусторонняя сино-каротидно-аортальная бародеафферентация*

Для проведения отдельной серии опытов 17 крысам за 3–4 дня до постановки эксперимента проводилась двухсторонняя сино-каротидно-аортальная бародеафферентация. Аортальные барорецепторы денервировались при пересечении шейного симпатического ствола на уровне С2 и аортального нерва на уровне С3. Каротидные барорецепторы денервировались перерезкой синокаротидного нерва в зоне каротидного синуса с последующей обработкой бифуркации насыщенным раствором фенола (600 мг фенола на 10 мл физиологического раствора). Контроль эффективности бародеафферентации осуществлялся путем болюсного введения раствора мезатона. Исчезновение рефлекторной брадикардии свидетельствовало об успешности вмешательства.

#### *Эксперименты в условиях эмоционального напряжения*

Отрицательное эмоциональное состояние у крыс в ходе эксперимента вызывалось резким звуковым сигналом (звонком) продолжительностью 15 секунд, который в период обучения животных сочетался с электрическим раздражением корня хвоста (30 стимул/с, длительность импульса — 1 мс, величина 2,5–3 мА, длительность стиму-

ляции — 2 с) с помощью электростимулятора ЭСЛ-2. Для подкрепления условного раздражителя использовалась стимуляция корня хвоста с интенсивностью 6 порогов, вызывающая у крыс генерализованную реакцию с писканием, вращением, агрессией, направленной на электроды. Сочетание звонка с болевым раздражением повторялось 3 раза в течение 3 дней. После обучения во время эксперимента регистрировались изменения гемодинамики только на условный раздражитель — звонок.

При анализе гемодинамической реакции при эмоциональном напряжении оценивались амплитуда колебания АД и МСИ, а также тестировался БР на фоне максимальной амплитуды изменений АД.

#### *Эксперименты с агонистами и блокаторами адренергических и имидазолиновых рецепторов*

Для нейрхимического исследования роли адренергических и имидазолиновых систем в функционировании гемодинамики были использованы агонист адренергических и имидазолиновых рецепторов клонидин (в дозах 1 и 10 мкг/кг), преимущественный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (в дозах 10 и 100 мкг/кг), селективный блокатор альфа 2-адренорецепторов иохимбин (в дозе 2 мг/кг), блокатор имидазолиновых и альфа 2-адренергических рецепторов эфароксан (в дозе 2 мг/кг). Все вещества вводились внутривенно. Клонидин, иохимбин и эфароксан предварительно разводились в физиологическом растворе, в результате чего получались растворы следующих концентраций: для клонидина в дозе 1 мкг/кг — 0,0001%; для клонидина в дозе 10 мкг/кг — 0,001%; для иохимбина в дозе 2 мг/кг — 0,2%; для эфароксана в дозе 2 мг/кг — 0,2%. Получение раствора моксонидина связано с восстановлением его в водорастворимую форму солянокислой соли из основания с последующим замещением сильной щелочью и получением в растворе основной формы в смеси с вытеснившим его хлоридом натрия. Рабочий раствор моксонидина получали путем растворения сухого вещества таблетки «Сунт 0.4» («Solvay-Pharma», Бельгия) в смеси равных объемов (по 5 мл) 1N HCl и буфера с последующим титрованием 6% NaOH до pH 7.0. В результате моксонидин в дозе 10 мкг/кг вводился внутривенно в виде 0,0004% раствора, а моксонидин в дозе 100 мкг/кг — в виде 0,004% раствора.

#### *Статистическая обработка*

Статистическая обработка проводилась с помощью оценки значимости различий средних тенденций по критерию Стьюдента, парному тесту Уилкоксона с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel 97» (двухвыборочный

t-тест с различными дисперсиями). Результаты измерений представлены в виде «среднее значение ± среднее отклонение».

#### **Результаты**

В состоянии покоя исходный уровень АД составлял  $98,7 \pm 7,9$  мм рт. ст., МСИ был равен  $164,6 \pm 17,8$  мс, величина артериального БР составляла  $1,08 \pm 0,29$  мс/мм рт. ст. У крыс с деафферентацией сино-каротидно-аортальной зон величина АД составляла  $117,0 \pm 10,0$  мм рт. ст., МСИ —  $158,0 \pm 15,2$  мс.

Клонидин в дозе 1 мкг/кг практически не изменял, а в дозе 10 мкг/кг — снижал АД (до  $90,7 \pm 5,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). МСИ увеличивался уже после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг (до  $184,7 \pm 7,0$  мс), а после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг составлял  $193,0 \pm 14,2$  мс ( $p < 0,01$ ). Одновременно увеличивалась величина артериального БР, который после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг составлял  $1,81 \pm 0,35$  мс/мм рт. ст.

У крыс с перерезанными сино-каротидными и аортальными нервами после введения клонидина в дозе 10 мкг/кг величина АД и МСИ составляли  $81,9 \pm 8,6$  мм рт. ст. и  $200,7 \pm 20,8$  мс соответственно.

Иохимбин в дозе 2 мг/кг практически не влиял на регистрируемые гемодинамические параметры. Предварительное введение иохимбина крысам снижало гипотензивное действие клонидина в дозе 10 мкг/кг и способность клонидина увеличивать МСИ. При этом иохимбин предотвращал способность клонидина в дозе 10 мкг/кг увеличивать БР (табл. 1).

В отличие от клонидина, моксонидин даже в дозе 100 мкг/кг не снижал исходное АД и не изменял МСИ, хотя увеличивал БР ( $0,98 \pm 0,09$  мс/мм рт. ст. до введения препарата и  $1,2 \pm 0,1$  мс/мм рт. ст. после введения моксонидина;  $p < 0,05$ ). Эфароксан в дозе 2 мг/кг не оказывал влияния на гемодинамические показатели в покое. Моксонидин (100 мкг/кг), введенный после инъекции эфароксана (2 мг/кг), также не изменял регистрируемые показатели гемодинамики (табл. 2).

Эксперименты по изучению сдвигов гемодинамики при негативном эмоциогенном воздействии у крыс с интактными механорецепторными зонами показали, что у большинства животных в ответ на звуковой стимул имеет место повышение АД (средний уровень АД повышался на  $11,1 \pm 5,2$  мм рт. ст.), тахикардия (МСИ укорачивался на  $21,5 \pm 11,2$  мс) и угнетение БР (на  $29,2 \pm 13,1$  %). После денервации основных механорецепторных зон при негативном эмоцио-

Таблица 1

**ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИОХИМБИНА В ДОЗЕ 2 МГ/КГ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АКТИВАЦИИ АЛЬФА 2-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ КЛОНИДИНОМ В ДОЗЕ 10 МКГ/КГ**

Параметры	Исходная	Иохимбин 2 мг/кг	Клонидин 10 мкг/кг (после предварительного введения иохимбина в дозе 2 мг/кг)
АД, мм рт. ст.	93,1 ± 6,2	88,6 ± 8,0	80,3 ± 6,5*
МСИ, мс	158,4 ± 21,0	170,8 ± 22,3	183,4 ± 26,9
БР, мс/мм рт. ст.	1,10 ± 0,30	1,38 ± 0,49	1,30 ± 0,16
ДАД, мм рт. ст.	7,2 ± 2,3	7,3 ± 2,9	5,6 ± 2,1
ДМСИ, мс	-25,0 ± 16,7	-23,1 ± 10,1	-18,9 ± 7,4
ДБР, мс/мм рт. ст.	-0,27 ± 0,19	-0,42 ± 0,25	-0,23 ± 0,15

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; БР — артериальный барорецепторный рефлекс; \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭФАРОКСАНА В ДОЗЕ 2 МГ/КГ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АКТИВАЦИИ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ МОКСОНИДИНОМ В ДОЗЕ 100 МКГ/КГ**

Параметры	Исходная	Эфароксан 2 мг/кг	Моксонидин 100 мкг/кг (после предварительного введения Эфароксана в дозе 2 мг/кг)
АД, мм рт. ст.	95,3 ± 6,9	90,6 ± 7,1	94,9 ± 9,4
МСИ, мс	162,2 ± 18,8	189,1 ± 38,0	166,6 ± 21,2
БР, мс/мм рт. ст.	0,90 ± 0,27	1,10 ± 0,40	0,88 ± 0,33
ДАД, мм рт. ст.	10,6 ± 4,3	13,8 ± 5,9	8,6 ± 3,9
ДМСИ, мс	-19,8 ± 10,5	-19,4 ± 15,9	-17,8 ± 5,6
ДБР, мс/мм рт. ст.	-0,30 ± 0,15	-0,36 ± 0,23	-0,20 ± 0,12

**Примечание:** АД — артериальное давление; МСИ — межсистольный интервал; БР — артериальный барорецепторный рефлекс.

генном воздействии происходит только падение АД (на  $14,6 \pm 6,4$  мм рт. ст.).

После введения клонидина в дозах 1 и 10 мкг/кг амплитуда сдвигов АД и МСИ, а также степень угнетения БР при эмоциогенном воздействии не изменились. Если исходная реакция АД на звонок в этой группе животных была  $14,7 \pm 5,0$  мм рт. ст., то после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг она составила  $12,1 \pm 2,0$  мм рт. ст. После введения клонидина в дозе 10 мкг/кг прессорная реакция была  $12,7 \pm 3,4$  мм рт. ст. Клонидин практически не изменял и снижение БР на эмоциональное возбуждение. Если исходное угнетение барорефлекса на звонок было  $32,9 \pm 16,7\%$ , то после введения клонидина в дозе 1 мкг/кг —  $29,6 \pm 13,6\%$ , а в дозе 10 мкг/кг —  $29,0 \pm 21,3\%$ .

После предварительного введения иохимбина клонидин также не вызывал существенных изменений реакции сердечно-сосудистой системы на стресс (табл. 1).

Введение моксонидина вызывало уменьшение двигательной реакции животных, а также изменения в реакции сердечно-сосудистой системы на звуковой стресс. Так, после введения моксонидина наблюдалась тенденция к уменьшению подъема АД и ослаблению тахикардии при эмоциональном напряжении. Если исходная величина подъема АД составляла —  $10,8 \pm 4,3$  мм рт. ст., а укорочение МСИ —  $31,1 \pm 6,4$  мс, то после введения моксонидина уже в дозе 10 мкг/кг реакция АД составила  $8,3 \pm 1,3$  мм рт. ст., а сердечного ритма (МСИ) —  $19,4 \pm 5,5$  мс ( $p < 0,05$ ). Наряду со снижением сдви-

гов АД на эмоциональное напряжение моксонидин восстанавливал и величину БР. Если исходное угнетение БР в ответ на звонок составило  $29,3 \pm 15,0\%$ , то после введения моксонидина в дозе 10 мкг/кг —  $18,7 \pm 6,7\%$  ( $p < 0,05$ ). Эфароксан полностью снимал антистрессорное действие моксонидина в дозе 10 мкг/кг и восстанавливал исходную прессорную реакцию и степень угнетения БР (табл. 2).

У животных с перерезанными сино-каротидными и аортальными нервами ни клонидин, ни моксонидин не изменяли падения АД, обусловленного условным раздражителем.

### Обсуждение

Широкое использование построений, заимствованных из теории автоматического регулирования, позволило разработать представление о существовании нейрональной циркуляторной контролирующей системы, ведущей себя как простой регулятор с переменной установочной точкой [8]. Согласно этому представлению в центральную нервную систему поступают сигналы об изменениях в состоянии сердечно-сосудистой системы, запускаемые изменениями во внутрисосудистом давлении через артериальные и другие механорецепторы. Аfferентные входы от интерорецепторов обеспечивают информацию о состоянии различных систем организма. На ее основе в центральной нервной системе формируется «установочная точка» (set point), то есть та величина АД, которая для данного состояния организма представляется оптимальной. В настоящее время произошло изменение представлений о локализации «установочной точки» [9]. Прежнее представление о «хронической почечной функциональной кривой», определяющей отношение между почечным перфузионным давлением и почечной экскрецией натрия и воды сменилось взглядами о локализации установочной точки внутри центральной нервной системы. Высказываются предположения, что таким субстратом в центральной нервной системе является ядро солитарного тракта [10]. Относительно почечного и нейрогенного механизмов длительной регуляции АД есть мнение, что почечная экскреция натрия координируется через симпатические нервы почки, а функциональная активность этих нервов регулируется БР в долговременном режиме [11, 12].

Возможность длительного снижения АД при активации аfferентных систем сино-каротидной зоны явилась одним из аргументов, позволивших предположить роль БР в длительном контроле АД [13].

Как показали проведенные наблюдения, клонидин снижает исходное АД как в условиях интактных

аортальных и сино-каротидных нервов, так и после денервации основных механорецепторных зон. При этом иохимбин (блокатор адренергических рецепторов) уменьшает эффект клонидина. Гипотензивный эффект клонидина сопровождается увеличением БР. Однако утверждать, что корреляция между увеличением БР и гипотензивным эффектом препарата может быть причинно-следственной связью, не позволяют данные о том, что снижение АД после введения клонидина наблюдается и у животных с деафферентацией сино-каротидно-аортальной зон. Вероятно, в функционировании БР в долговременной регуляции АД (во всяком случае, у нормотензивных животных) имидазолиновые механизмы не имеют существенного значения. Иную роль имидазолиновые рецепторы играют в механизме повышения АД при эмоциональном напряжении.

Величина сдвигов кровообращения при эмоциональном напряжении зависит не только от интенсивности и характера эмоциогенного воздействия, но и от состояния тех механизмов ее регуляции, в функции которых входит противодействие отклонениям гемодинамики при различных возмущающих влияниях. Среди этих механизмов основное значение придают сино-аортальному БР. Подавление этого рефлекса [14, 15], наблюдаемое при эмоциональном стрессе, является одной из причин повышения АД [16].

Как показали проведенные исследования, моксонидин (но не клонидин) снижал прессорные реакции, обусловленные эмоциональным напряжением. Снижение прессорных реакций происходило одновременно с восстановлением механорецепторного рефлекса. При этом моксонидин не изменял гипотензивной реакции на стресс у крыс с денервацией механорецепторных зон. Эти данные позволяют предположить роль имидазолиновых систем в функционировании БР при краткосрочной регуляции АД.

Практический интерес к лекарственным соединениям, способным активировать имидазолиновые системы, усиливается в последнее время. Созданы новые препараты, способные избирательно активировать 1-имидазолиновые рецепторы [17, 18]. Позитивный эффект этих соединений обусловлен не только их антигипертензивным эффектом, но и способностью благоприятно влиять на органы-мишени [19]. Сегодня доказана связь имидазолиновых систем с адренергической, допаминергической, глутаминергической и другими системами мозга [20]. Как показали проведенные нами исследования, роль артериального БР в долговременной и краткосрочной регуляции АД, возможно, и реализуется через прямую активацию имидазолиновых систем

и опосредованно — через активацию сопряженных нейрохимических систем мозга.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления. СПб.; 2011. 153 с. [Shlyakhto EV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Baroreceptor reflex and long-time regulation of arterial pressure. St Petersburg; 2011. 153 p. In Russian].
2. Tsyrlin VA, Bravkov MF. Effects of alpha-adrenoceptor stimulating drugs on baroreceptor reflex in conscious cats. *Eur J Pharmacol.* 1980;67:75–83.
3. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alfa adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;230(1):232–236.
4. Гавриков К. Е. Автоматизированная установка для регистрации и анализа артериального давления и периода сердечных сокращений у бодрствующих животных. *Физиол. журн. СССР.* 1991;77(12):102–105. [Gavrikov KE. The automated system for registration and analysis of blood pressure and heart rate period in awake animals. *Physiological journal of USSR.* 1991;77(12):102–105. In Russian].
5. Бравков М. Ф., Бершадский Б. Г. Роль барорецепторов в регуляции сердечного ритма у бодрствующих животных. *Физиол. журн. СССР.* 1978;64:475–482. [Bravkov MF, Bershadsky BG. Role of baroreceptors in the regulation of cardiac rhythm in awake animals. *Physiological journal of USSR.* 1978;64:475–482. In Russian].
6. Tsyrlin VA, Pliss MG, Patkina NA, Bershadsky BG, Ereemeev VS. Baroreceptor reflex inhibition as a mechanism for raising blood pressure under negative emotions. In: *Systems Research in Physiology*, Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam. 1989;3:329–341.
7. Smyth HS, Sleight PS, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circulat Res.* 1969;24:109–121.
8. Korner PI. Central nervous control of autonomic function—possible implications in the pathogenesis of hypertension. *Circul Res.* 1970;27(1.II):159–168.
9. Osborn JW. Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney. *Clin Exper Pharmacol Physiol.* 2005;32:384–393.
10. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitaries. *Biomed Eng Online.* 2010;9:4.
11. Malpas SC. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(1): R1–R12.
12. Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham JT. Recent insight into the interaction between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *Am J Physiol Regul Inregr Comp Physiol.* 2005;288(4): R828–R836.
13. Thrasher TN. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure. *Exp physiol.* 2004;89(4):331–335.
14. Adams DB, Bacelli G, Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular changes during naturalli elicited fighting behavior in the cat. *Am J Physiol.* 1969;216(5):1226–1235.

15. Korner P, West M, Shaw I. Central nervous resetting of baroreceptor reflexes. *Australian J Exp Biol Med Sci.* 1973;51(1):53–54.

16. Цырлин В. А., Плисс М. Г. Обеспечение гипертензии при авersive эмоциогенных воздействиях как одна из функций барорецепторного рефлекса. *Бюлл. exper. биол. мед.* 1985;5:56–59. [Tsyrlin VA, Pliss MG. Ensuring of hypertension with aversive emotiogenic effects as one of the functions of the baroreceptor reflex. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1985;5:56–59. In Russian].

17. Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: elective i (1)-imidazoline receptor activation. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):209–216.

18. Rybczyńska A, Lehmann A, Saczewski F, Kornicka A, Rybczyńska A. Vagotomy reveals the importance of the imidazoline receptors in the cardiovascular effects of marsanidine and 7-ME-masanidine in rats. *Pharmacol Rev.* 2014;66(5):874–879.

19. Karlafti EF, Hartzitolios AI, Karlaftis AF, Baltatzis MS, Koliakos GG, Savopoulos CG. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: an update on metabolism, cardio, and other target organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(4):253–256.

20. Rusu G, Mutitelu-Tartau L, Lupusoru CE, Lupusoru RV, Grigoraş I, Popa G et al. Imidazoline receptor antagonists idazoxan and efaroxan enhance locomotor function in rats. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi.* 2015;119(1):193–200.

#### Информация об авторах:

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Рубанова Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

#### Author information:

Nataliya V. Kuzmenko, PhD, Biology Sciences, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Michael G. Pliss, MD, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Nataliya S. Rubanova, Junior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Laboratory of Circulation Biophysics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, V.A. Almazov North-West Medical Research Centre, Department of Pharmacology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.

# ГИПЕРТОНИЯ И ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС: ДОКАЗАННЫЙ ВЫБОР<sup>1,2</sup> – ФИЗИОТЕНЗ®



Улучшает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией<sup>3</sup>



Эффективно контролирует АД в течение 24 часов<sup>4</sup>



Эффективен в случаях резкого повышения АД<sup>5</sup>

АД – артериальное давление

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин.

Регистрационный номер: ПН015691/01

**Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью.** Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период лактации:** моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе – 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения.

**Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антагониста не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату** представлена в инструкции по медицинскому применению. ИМП от 28.08.2014

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках собраний и иных мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

 **Abbott**  
A Promise for Life

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе,  
дом 16а, строение 1,  
бизнес-центр «Метрополис».  
Тел. +7 (495) 258 42 80  
www.abbott-russia.ru

1. Abellin J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int Suppl.* 2005; 93: S20-4.  
2. Sharma AM, Wagner T, Marsalok P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens* 2004; Sep; 18(9):669-75.  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз от 28.08.2014 г.  
4. Kuppert HE, Jäger BA, Luzzick JH, Grise MA, Hughes RA, Kean EC. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15:93-7.  
5. Рускин В.В., Гришин О. В. Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь.* 2009; Т. 10, № 2, С. 11-21.

---

---

## Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых: клинический случай

**И. Н. Посохов**

Общество с ограниченной ответственностью  
«Лаборатория Гемодинамики»,  
Нижний Новгород, Россия

**Контактная информация:**

Посохов Игорь Николаевич,  
ООО «Лаборатория Гемодинамики»,  
а/я 69, Нижний Новгород, Россия, 603009.  
E-mail: igor@posohov.ru

*Статья поступила в редакцию  
03.12.14 и принята к печати 20.10.15.*

---

---

### Резюме

Совместное руководство по ведению артериальной гипертензии Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 года включает рекомендацию измерять систолическое центральное аортальное давление при дифференциальной диагностике изолированной систолической артериальной гипертензии молодых. Молодым людям присуща усиленная амплификация пульсового давления, в результате которого систолическое артериальное давление, измеренное традиционной методикой на плечевой артерии, может быть высоким, в то время как центральное аортальное давление остается нормальным. В статье описан клинический случай ложной систолической гипертензии молодых, когда после измерения центрального аортального давления обнаружилось ошибочное ограничение допуска к определенным видам профессиональной деятельности. Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых не является истинной артериальной гипертензией и, следовательно, не должна рассматриваться как причина ограничения допуска к тем видам профессиональной и иной деятельности, при которых истинная артериальная гипертензия является противопоказанием.

**Ключевые слова:** изолированная систолическая гипертензия молодых, центральное аортальное давление

*Для цитирования: Посохов И. Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых: клинический случай. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):530–534. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-530-534.*

## Isolated systolic hypertension in young adults: a case report

I. N. Posokhov

Hemodynamic Laboratory Ltd., Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author:

Igor N. Posokhov,  
Hemodynamic Laboratory Ltd, PO box 69,  
Nizhny Novgorod, 603009 Russia.  
E-mail: igor@posohov.ru

Received 3 December 2014;  
accepted 20 October 2015.

### Abstract

The recent guidelines by European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (2013) recommend measurement of systolic central blood pressure in diagnostics of isolated systolic hypertension in young adults. Enhanced amplification of pulse pressure is common in young people, resulting in the increased systolic peripheral blood pressure, while central blood pressure is remaining unchanged. The article reports on the case of spurious systolic hypertension in young male led to the error in the findings of occupational medicine experts. Measurement of central aortic blood pressure solved the problem. Isolated systolic hypertension in young adults is not true hypertension, and it should not be considered as a limitation for professional and other activities.

**Key words:** isolated systolic hypertension in young adults, central aortic blood pressure

*For citation: Posokhov IN. Isolated systolic hypertension in youth: case report. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):530–534. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-530-534.*

### Введение

Совместное руководство по ведению артериальной гипертензии Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 года включает рекомендацию измерять систолическое центральное аортальное давление (ЦАД) при дифференциальной диагностике ложной гипертензии, или так называемой изолированной систолической артериальной гипертензии молодых (ИСГМ), в связи с присущей этому контингенту усиленной амплификацией пульсового давления, в результате которого систолическое артериальное давление (АД), измеренное традиционной методикой на плечевой артерии, может быть высоким, в то время как ЦАД остается нормальным [1]. Цель такого измерения ЦАД — избежать назначения ненужной антигипертензивной терапии молодым здоровым людям [2]. Между тем потенциально существуют не менее важные цели измерения ЦАД у молодых людей, в том числе, как показывает нижеприведенный клинический случай, и в медицине

труда, при определении профессиональной пригодности или при допуске к определенным видам трудовой деятельности.

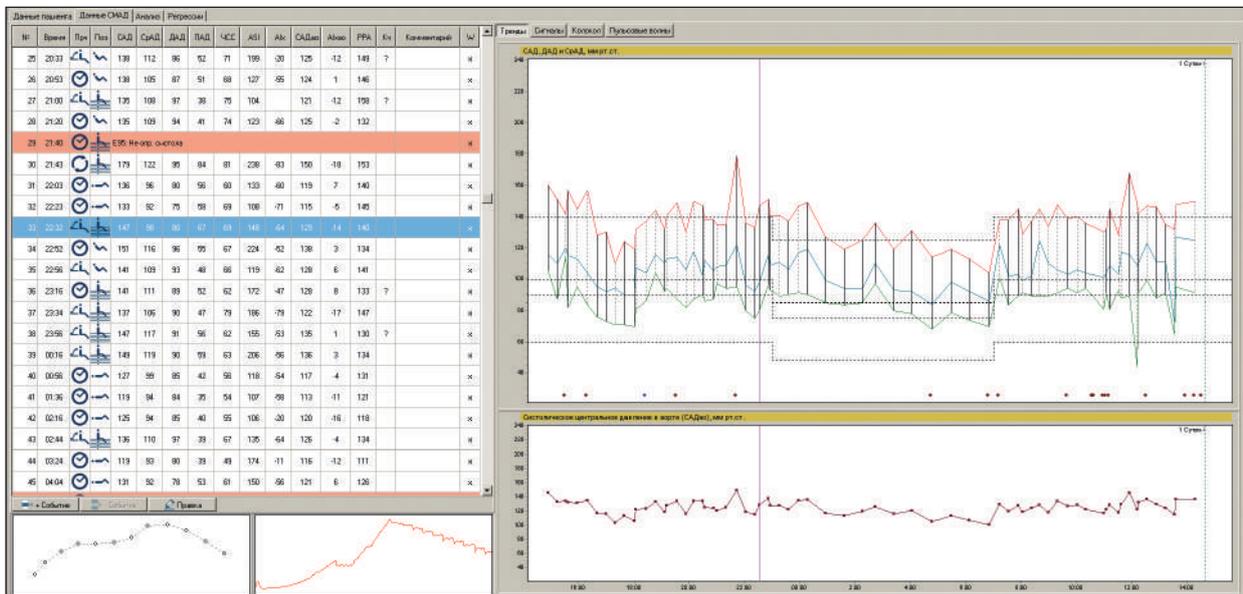
Необходимо отметить, что на сегодняшний день уже имеются доступные и относительно недорогие диагностические методики, позволяющие измерить ЦАД на основе анализа пульсовых волн в периферической артерии (например, плечевой, радиальной и тому подобное) при трансформации их в аортальные пульсовые волны при помощи специальной математической функции переноса (general transfer function), предложенной O'Rourke (2011) [3]. В настоящем клиническом случае использовался отечественный регистратор АД «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия), который клинически валидирован и применяется не только как устройство для суточного мониторирования АД (СМАД) [4], но и в комплексе с программой Vasotens как измеритель ЦАД и параметров артериальной стенки, как в «офисном», так и в «амбулаторном», то есть 24-часовом режиме [5–10].

**Пациент Г.,** 26 лет, обратился 27 ноября 2014 года в частном порядке и дал письменное согласие на анализ имеющейся у него медицинской документации и публикацию результатов. Из беседы с ним стало известно, что ранее жалоб у пациента на здоровье практически не возникало, за исключением редких острых респираторных заболеваний, сопровождавшихся соответствующей симптоматикой. Проблема состояла в том, что при медицинских осмотрах у него в течение последних 5 лет выявлялось повышенное, до 150–160 мм рт. ст., систолическое АД, и это повышение, обнаруженное неоднократно, послужило основанием для ограничения в допуске к определенным видам профессиональной деятельности. При измерении

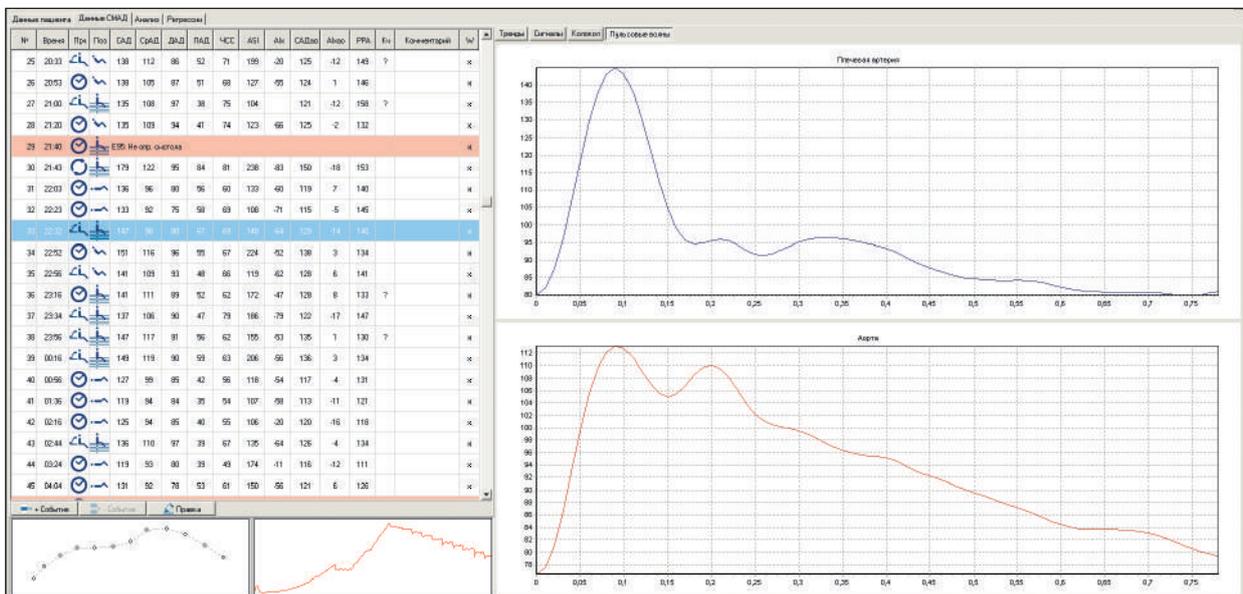
в домашних условиях пациент также отмечал повышение систолического АД до 145–155 мм рт. ст.

В амбулаторной карте, представленной к анализу, были записи терапевта, отмечающего отсутствие существенного отягощения семейного и личного анамнеза, в том числе факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствие отклонений при объективном осмотре. Минимальный уровень АД, трижды измеренного в кабинете врача, составил 165/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 72 удара в минуту. Записи хирурга, офтальмолога, невролога, отоларинголога, нарколога и психиатра свидетельствовали об отсутствии профильных заболеваний. Общий и биохимический анализ крови указывали на нор-

**Рисунок 1. Суточный профиль артериального давления пациента Г.**



**Рисунок 2. Пульсовые волны на плече (вверху) и в аорте (внизу) пациента Г.**



мальное соотношение форменных элементов крови, скорость оседания эритроцитов, содержание гемоглобина, глюкозы, холестерина, креатинина, белка и ферментов, а анализ мочи — на нормальный удельный вес и рН, отсутствие патологических примесей.

На электрокардиограмме: ритм синусовый, 72 удара в минуту, отсутствие изменений длительности сегментов и интервалов, электрическая ось сердца — 53 градуса. Индекс Соколова-Лайона составил 39 мВ по сумме амплитуд комплексов QRS в  $V_1$  и  $V_5$ . Нужно иметь в виду, что это может быть источником диагностических ошибок, ведущих к установлению диагноза гипертонической болезни II стадии: для данной возрастной группы порог индекса Соколова-Лайона составляет не 35, а 45 мВ [11, 12]. Таким образом, критерий гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациента не выявлен.

Не выявлена ГЛЖ и при эхокардиограмме, которая демонстрировала нормальные размеры стенок и полостей сердца, нормальную сократительную способность миокарда.

При проведении СМАД аппаратом «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) обнаружено, что офисные (калибровочные) измерения указывали на артериальную гипертензию (154/82, 155/81, 152/84 мм рт. ст. соответственно), профиль АД «dipper», среднее дневное АД составляет 141/82 мм рт. ст., среднее ночное — 127/70 мм рт. ст., что свидетельствует о систолической артериальной гипертензии, если брать табличные значения граничных

значений Руководства ESH и ESC для СМАД [1]. Тренд АД представлен на рисунке 1.

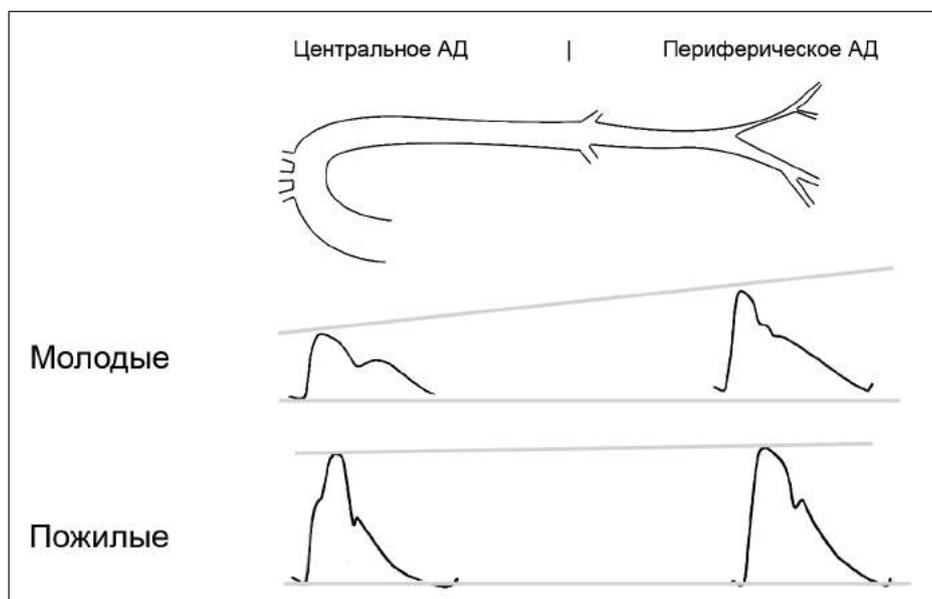
При анализе ЦАД (рис. 2) обнаружено, что контуры пульсовых волн имеют характерную для молодого здорового человека форму, а дневное и ночное ЦАД не превышает значения 95-го перцентиля, рассчитанного для популяции здоровых добровольцев данной возрастной группы [13], и составляет 117/77 мм рт. ст. для дневного периода и 98/67 мм рт. ст. — для ночного.

Таким образом, при отсутствии клинических проявлений болезни и нормальных показателях ЦАД у пациента Г. обнаруживаются данные, свидетельствующие в пользу ИСГМ.

ИСГМ в большинстве случаев связана с более высокой амплификацией артериальной пульсовой волны давления в верхней конечности и часто называется «ложной» [14]. Амплификация — это увеличение АД по отношению к ЦАД по мере отдаления к периферии точки, в которой проводится измерение. Рассматривая физиологию амплификации пульсового давления в возрастном аспекте, нужно отметить, что, во-первых, имеются отличия в ее величине и, как правило, у молодых людей она выше. Во-вторых, выявляются отличия в контурах пульсовой волны, наиболее выраженные при анализе волны в аорте. Данные взаимоотношения проиллюстрированы на рисунке 3.

Люди с ИСГМ и необычно высокой амплификацией не только имеют правильную форму пульсовой волны в аорте, но и, как правило, при обследовании демонстрируют отсутствие симптомов каких-либо

**Рисунок 3. Центральные и периферические пульсовые волны в зависимости от возраста. Адаптировано по Nichols et al., 1993–2011 [3] и O'Rourke (2011) [2]**



Примечание: АД — артериальное давление.

болезней. Так, например, в исследовании ИСГМ, проведенном в Дублине, принимали участие некурящие, атлетического телосложения молодые люди, и у 15% молодых ирландских студентов-медиков установлена необычно высокая амплификация при нормальной форме волны и величине ЦАД [15].

На настоящий момент нет никаких данных о том, что ИСГМ сопровождается каким-либо риском сердечно-сосудистых событий [2]. Напротив, обнаруживается, что у молодых людей в возрасте до 40 лет величина пульсового АД обратным образом связана с сердечно-сосудистыми событиями, прямой эта зависимость становится при изучении контингента старше 50 лет, а у пациентов моложе 30 лет эти события настолько редки, что еще ни одно исследование не достигло такой доказательной мощности, чтобы обнаружить какую-либо значимую связь между ними и пульсовым АД [2, 16].

Таким образом, ИСГМ не является истинной артериальной гипертензией и, следовательно, не должна рассматриваться как причина ограничения допуска к тем видам профессиональной и иной деятельности, при которых истинная артериальная гипертензия является противопоказанием. Конечно, с одной стороны, в настоящее время пока нет официальных российских документов, которыми руководствовались бы работники профессиональной медицины, медицины труда, встречаясь с подобными пациентами, но, с другой стороны, благодаря данному клиническому случаю мы обнаруживаем большое поле для дальнейших исследований, имеющих несомненное практическое значение.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор является сокоординатором многоцентрового исследования, техническим спонсором которого является компания BPLab GmbH (Германия) и участником совместных научных разработок с ООО «Петр Телегин» (Россия). / The author is a co-ordinator of the multicenter study, which is supported by technical sponsor, BPLab GmbH (Germany) and participant in joint scientific research with «Petr Telegin» company (Russia).

#### Список литературы / References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force Members. 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.
2. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013;31(4):649–654.
3. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries, Sixth Edition: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. London, UK: Hodder Arnold; 2011.

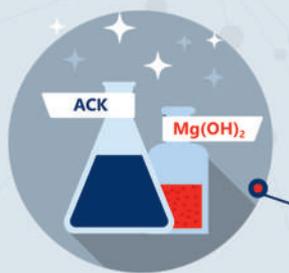
4. Koudryavtcev SA, Lazarev VM. Validation of the BPLab® 24-hour blood pressure monitoring system according to the European standard BS EN 1060–4:2004 and British Hypertension Society protocol. *Med Devices (Auckl)*. 2011;4:193–196.
5. Ageenkova OA, Purygina MA. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:649–656.
6. Posokhov IN. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Med Devices (Auckl)* 2013;6:11–15.
7. Rogoza AN, Kuznetsov AA. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens® and SphygmoCor® technology. *Res Rep Clin Cardiol*. 2012;3:27–33.
8. Posokhov IN, Konradi AO, Shlyakhto EV, Mamontov OV, Orlov AV, Rogoza AN. Day-to-day repeatability of the “Pulse Time Index of Norm”. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:29–33.
9. Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional “vascular” indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Medical Devices (Auckland, N. Z.)* 2014;7:91–97.
10. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-hour arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens*. 2015;2015:601812. doi: 10.1155/2015/601812
11. Sohaib SMA, Payne JR, Shukla R, World M, Pennell DJ, Montgomery HE. Electrocardiographic (ECG) criteria for determining left ventricular mass in young healthy men; data from the LARGE Heart study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11(1):2. doi: 10.1186/1532-429X-11-2.
12. Циммерман Ф. Атлас ЭКГ. М.: Бином, 2008. 424 с. [Zimmerman F. ECG atlas. Moscow: Binom, 2008. 424 p. In Russian].
13. Kuznetsova TY, Korneva VA, Bryantseva EN, Barkan VS, Orlov AV, Posokhov IN et al. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:247–251. doi: 10.2147/VHRM.S61978
14. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med*. 2000;5(3):141–145.
15. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens*. 2003;16(3):229–232.
16. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. The relation of blood pressure to coronary heart disease risk as a function of age: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(Suppl A):291A–292A.

#### Информация об авторе:

Посохов Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, научный директор ООО «Лаборатория Гемодинамики».

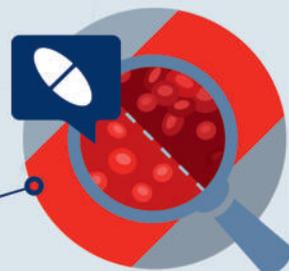
#### Author information:

Igor N. Posokhov, MD, PhD, DSc, Hemodynamic Laboratory Ltd.



## УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида<sup>1</sup>



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,<sup>2</sup> чем кишечнорастворимые формы АСК\*



## БЕЗОПАСНОСТЬ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,<sup>3</sup> чем кишечнорастворимые формы АСК\*



## УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи!



## РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 745 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами<sup>4,5</sup>

### Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил. МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоза после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов; профилактика тромбоза после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипы носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

### Ссылки

\* по сравнению с препаратом Тромба Асс.  
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, 2. Ломакин Н. В., Русанова А. А., Буряковская Л. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце: журнал для практикующих врачей», 2014; 78(4): 206-214. 3. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145-150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр), 2010. 5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013; 34 (38): 2949-3003.

# ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

## Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике

**Я. А. Орлова**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Московский государственный университет  
имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

**Контактная информация:**

Орлова Яна Артуровна,  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова»,  
Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10, Мо-  
сква, Россия, 119192.  
Тел.: +7(495)531-27-43.  
E-mail: YAOrlova@mc.msu.ru,  
5163002@bk.ru

*Статья поступила в редакцию  
13.10.15 и принята к печати 12.11.15.*

### Резюме

Данная статья посвящена долгосрочному назначению ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В этой работе не рассматриваются подходы к антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и вмешательствах на коронарных артериях. Возможности использования АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) представлены на основе имеющихся данных и рекомендаций, включая последние исследования, демонстрирующие протективное влияние АСК на риск развития рака. Другие антитромбоцитарные препараты (например, клопидогрел) не обсуждались, так как не используются в первичной профилактике. Последние рекомендации предполагают обязательное использование оценки 10-летнего риска развития ССО перед принятием решения о назначении АСК. Обосновывается необходимость использования малых доз АСК у пациентов с высоким риском развития ССЗ. Известно, что пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют более высокий риск развития ССО. АСК рекомендуется для вторичной профилактики у больных СД, а для первичной профилактики может рассматриваться у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском. Дезагрегантная терапия является обязательным компонентом лечения ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Однако она ассоциирована с повышенным риском развития кровотечений. В статье обсуждаются вопросы совместного назначения АСК и ингибиторов протонной помпы для снижения риска развития геморрагических осложнений.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, оценка сердечно-сосудистого риска, рак

*Для цитирования:* Орлова А. Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):536–544. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.

---

---

## Some issues of administering acetylsalicylic acid in clinical practice

Ya. A. Orlova

M. V. Lomonosov Moscow State University,  
Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Yana A. Orlova,  
M. V. Lomonosov Moscow State University  
Clinic, 27/10 Lomonosovsky avenue,  
Moscow, 119192 Russia.  
Phone: +7(495)531-27-43.  
E-mail: YAOrlova@mc.msu.ru,  
5163002@bk.ru

Received 13 October 2015;  
accepted 12 November 2015.

---

---

### Abstract

This article reviews some issues related to the long-term administration of antithrombotic drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. It does not address initial management of acute coronary syndromes or periprocedural use of antithrombotic therapies. We review the pros and cons regarding acetylsalicylic acid (ASA) therapy in primary prevention based on the available evidence, including recent data linking ASA with cancer protection. We do not include other antiplatelet therapies (e. g., clopidogrel alone or in combination with aspirin) or oral anticoagulation (e. g., warfarin), because they are not likely to be used in primary prevention setting. Recent guidelines depend on the accurate assessment of cardiovascular risk as part of decision-making process. While awaiting the results of several ongoing studies, we argue for a pragmatic approach to use low-dose ASA in primary cardiovascular prevention and discuss its use in patients at high cardiovascular risk. Patients with diabetes mellitus are known to have an increased risk of cardiovascular events. Low dose ASA is recommended for secondary prevention, as for primary prevention it can be prescribed in patients with diabetes mellitus and at high cardiovascular risk. Antiplatelet therapy is the standard of care for the secondary prevention of coronary artery disease and ischemic stroke. However, it is associated with increased risk of bleeding, first of all gastrointestinal bleeding. Prescription of proton pump inhibitors along with antiplatelet therapy reduces the risk of upper gastro-intestinal bleeding.

**Key words:** acetylsalicylic acid, primary prevention, cardiovascular risk assessment, cancer

*For citation:* Orlova YaA. Some issues of administering acetylsalicylic acid in clinical practice. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(5):536–544. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) синтезирована в середине XIX века, с начала XX века используется в медицине в качестве жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного средства. В 1971 году открыты ее дезагрегантные свойства, давшие начало применению ее в лечении осложнений атеросклероза. К настоящему времени целесообразность использования препаратов АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подтверждена це-

лым рядом научных исследований [1] и закреплена в клинических рекомендациях [2, 3]. Однако проблемы как с избыточным, так и с безосновательным назначением АСК в клинической практике остаются актуальными. Часть пациентов, не имея показаний, самостоятельно начинает принимать АСК, при этом от 10 до 50% пациентов с ССЗ, то есть как раз те, у кого показания к дезагрегантам носят практически абсолютный характер, по разным причинам их не принимают или принимают нерегулярно [4–6].

Biondi-Zoccai G. и соавторы в начале 2015 года опубликовали обзор, в котором показали, что, помимо известных предикторов низкой приверженности лечению (пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, принадлежность к неевропеоидной расе, депрессия и так далее), значение имеет беседа врача с пациентом относительно возможной пользы и рисков, связанных с терапией АСК [7]. В связи с этим в настоящей статье будут обсуждены вопросы, которые могут быть полезны практикующему врачу как для выбора тактики назначения АСК, так и для мотивации пациента к соблюдению предписанного режима его приема в амбулаторных условиях.

Каким пациентам необходимо назначать АСК в рамках первичной профилактики? За последние 20 лет ответы на этот вопрос были самыми противоречивыми — от «всем» до «никому». Понимание роли АСК в лечении пациентов без клинически выраженных ССЗ формировалось под влиянием последовательно публикуемых данных клинических исследований и метаанализов. В 1989 году широкой медицинской общественности стали известны результаты исследования Physicians Health Study [8], включившего 20 000 мужчин-врачей без подтвержденных ССЗ, где назначение АСК в течение 60 месяцев на 44% снижало риск развития инфаркта миокарда. Такие яркие положительные результаты вдохновили коллег-врачей к активному назначению АСК мужчинам среднего и старшего возраста. Эти данные подтвердились в других исследованиях, в том числе и в популяции, включавшей женщин [9].

В американских рекомендациях по профилактике ССЗ 2009 года говорилось о потенциальных выгодах длительного приема АСК от сокращения инфарктов миокарда у мужчин и инсульта у женщин, превосходящих потенциальный вред, связанный с увеличением риска желудочно-кишечных

кровотечений. В этом документе обсуждалась возможность широкого назначения АСК мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет и женщинам в возрасте от 55 до 79 лет [10]. Однако впоследствии было показано, что у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском польза от предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) нивелировалась увеличением количества кровотечений [11]. Одним из наиболее крупных исследований последних лет в области оценки эффективности АСК в первичной профилактике было японское многоцентровое рандомизированное исследование JPPP, включившее 14 658 пациентов и продолжавшееся 6,5 лет. Его основные результаты представлены в таблице 1 [12]. Значимое снижение частоты нефатального инфаркта миокарда и преходящего нарушения мозгового кровообращения сопровождалось существенным ростом тяжелых кровотечений. При этом статистически значимых отличий между группами по общей ( $p = 0,93$ ) и сердечно-сосудистой ( $p = 0,89$ ) смертности достигнуто не было. Пятилетняя кумулятивная частота событий также не различалась между пациентами, принимавшими и не принимавшими АСК ( $p = 0,54$ ).

В субанализе исследования HOT [13] было показано, что только у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким или очень высоким риском ССЗ польза от приема низких доз АСК (75 мг/сут) существенно превышала риск развития осложнений (рис. 1).

В мае 2014 года FDA, приняв во внимание результаты опубликованных научных исследований и метаанализов, выпустила релиз, предостерегающий от рутинного назначения АСК в первичной профилактике без оценки исходных рисков ССО [14]. Это обстоятельство вызвало некоторое замешательство среди клиницистов и в значительной мере сократило применение АСК у пациентов без известных ССЗ. Облегчил врачебный выбор

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ JPPP**

Конечная точка	На фоне приема АСК (n)	Без АСК (n)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность	297	303	0,99 (0,85–1,17)	0,93
Нефатальный инфаркт миокарда	20	38	0,53 (0,31–0,91)	0,02
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	19	34	0,57 (0,32–0,99)	0,04
Экстракраниальные кровоизлияния, требующие переливания крови или госпитализации	62	34	1,85 (1,22–2,81)	0,004

**Примечание:** АСК — ацетилсалициловая кислота; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; n — количество событий.

**Рисунок 1. Соотношение пользы и риска приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов без известных сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано из [13])**



**Примечание:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

алгоритм назначения АСК в рамках первичной профилактики, опубликованный в том же 2014 году Рабочей группой по проблемам тромбозов Европейского общества кардиологов [15]. В нем предложена ступенчатая схема принятия решения о назначении АСК (рис. 2). На первом этапе необходимо определить риск развития смерти, инфаркта и инсульта у конкретного пациента в последующие 10 лет. В предложенном алгоритме расчет проводился исходя из Фрамингемской шкалы (ФШ), учитывающей риск развития как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). В России и в Европе чаще используется шкала SCORE, которая позволяет оценить риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидно, что общее количество ССС будет превосходить количество фатальных осложнений. Считается, что в молодом возрасте сердечно-сосудистому риску,

рассчитанному по SCORE, будет соответствовать в 3 раза больший риск по Фрамингемской шкале (5% SCORE = 15% ФШ), а у пожилых пациентов он будет выше только в 2 раза из-за большей вероятности смертельных исходов [16].

Если индивидуальный риск развития ССС является высоким, то есть превышает 20% (ФШ), пациенту необходимо назначать АСК. Пациенты с промежуточным риском 10–20% (ФШ) тоже должны быть рассмотрены как потенциально нуждающиеся в приеме АСК. При низком риске ССС (< 10%) АСК назначать не следует.

У пациентов, отобранных для назначения АСК на первом этапе, далее необходимо оценить риск развития кровотечений, приняв во внимание возможность устранить их потенциальный источник, а также наличие сопутствующей терапии, потенцирующей кровоточивость. В отсутствие абсолютных

**Рисунок 2. Этапный подход к назначению ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики (адаптировано из [15])**



**Примечание:** ССО — сердечно-сосудистые осложнения; АСК — ацетилсалициловая кислота.

противопоказаний пациентам с риском ССЗ > 20% АСК в низких дозах должна быть назначена длительно. У пациентов, находящихся в диапазоне умеренного риска (10–20%), дополнительными аргументами для принятия решения о назначении АСК является наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний (особенно колоректального рака), а также положительный настрой пациента на проведение профилактических мероприятий в отношении ССЗ.

Есть ли необходимость назначения АСК пациентам с сахарным диабетом? В отношении эффективности АСК при сахарном диабете (СД) получены достаточно противоречивые данные [17], однако исследования в этой области продолжаются [18]. В настоящее время Европейские рекомендации предлагают ориентироваться на суммарный риск развития ССО. АСК рекомендуется для вторичной профилактики у пациентов с СД (класс IA), а для первичной профилактики она может рассматриваться у лиц с СД и высоким сердечно-сосудистым риском (класс IbC). Антитромбоцитарная терапия пациентам с СД с низким сердечно-сосудистым риском не показана [19].

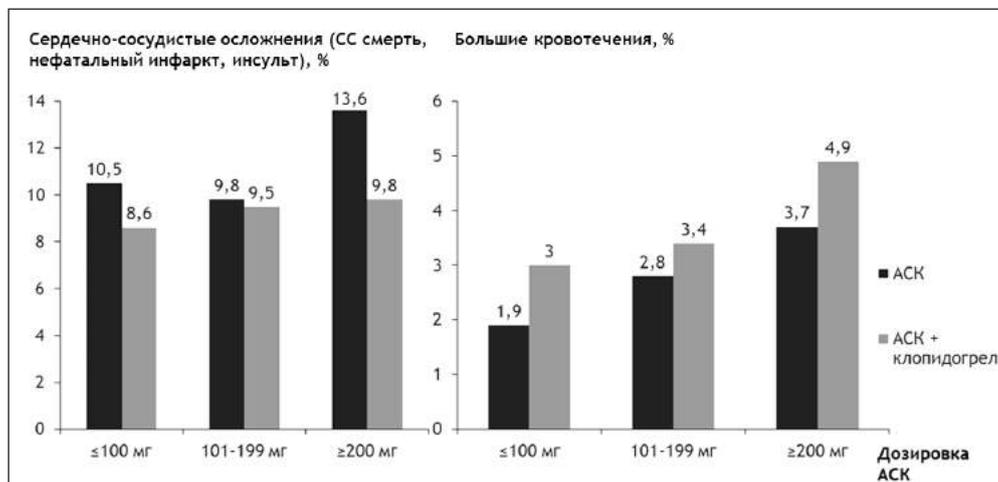
Можно ли назначать АСК пациентам с высоким артериальным давлением (АД)? В Европейских рекомендациях по лечению АГ указано, что дезагреганты (в частности, низкие дозы АСК) рекомендованы пациентам с АГ при наличии ССЗ (класс IA), то есть в рамках вторичной профилактики. Также предлагается рассмотреть возможность назначения АСК пациентам с АГ со сниженной функцией почек или высоким риском ССО, при условии хорошего контроля АД (класс IIaB) [2]. Собственно, подавля-

ющее число пациентов с АГ и высоким риском ССО имеют 2–3 степень повышения АД. Если ориентироваться на шкалу риска кровотечений HAS-BLED [20], то систолическое АД (САД) более 160 мм рт. ст. является одним из факторов, увеличивающих вероятность геморрагических осложнений. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ пороговым значением САД для назначения АСК названо 140 мм рт. ст. [21]. Таким образом, у пациентов с АГ и наличием показаний к назначению АСК необходимо добиться стойкого контроля АД перед назначением дезагрегантной терапии (АСК).

Какие дозы АСК могут быть использованы для профилактики ССЗ? В целом ряде исследований и метаанализов было показано, что малые дозы АСК не менее эффективны, чем высокие, в отношении предотвращения ССО и имеют преимущества по безопасности [22–25]. В настоящее время, когда возникает дискуссия об использовании различных доз АСК в первичной и вторичной профилактике ССЗ, обсуждается только диапазон от 75 до 150 мг. В соответствии с последними Европейскими рекомендациями именно эти дозы должны назначаться для предупреждения ССЗ у пациентов с ишемической болезнью сердца [26]. В Американских документах фигурируют непривычные для нас цифры 81 и 162 мг, обязанные своим происхождением традиционному использованию неметрической системы оценки весов в США.

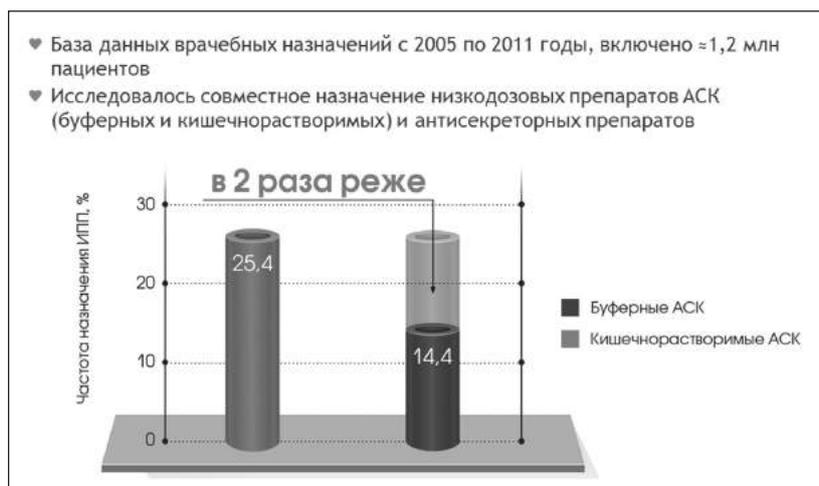
Результаты клинических исследований в последнее время определили тенденцию к назначению минимально эффективных доз дезагрегантных препаратов в лечении и профилактике ССЗ. В ис-

**Рисунок 3. Частота сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный обширный инфаркт миокарда, острое мозговое нарушение кровообращения) и кровотечений при применении разных доз ацетилсалициловой кислоты в монотерапии и комбинации с клопидогрелом (адаптировано из [27])**



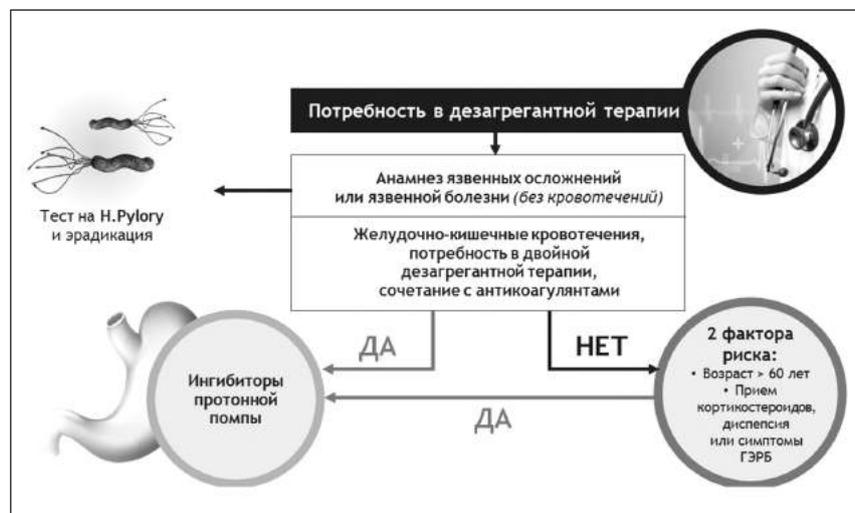
Примечание: СС — сердечно-сосудистая; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Рисунок 4. Ацетилсалициловая кислота и потребность в антисекреторных препаратах



Примечание: АСП — антисекреторные препараты; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Рисунок 5. Концепция ведения пациентов, нуждающихся в дезагрегантной терапии и имеющих высокий риск гастропатий (адаптировано из [34])



Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

следовании CURE прием АСК в дозе  $\leq 100$  мг/сут был ассоциирован с меньшим риском кровотечений даже в сочетании с клопидогрелом, чем АСК в дозах 200 мг/сут и более [27] (рис. 3).

В исследовании CHARISMA доза АСК должна была составлять 75–162 мг, но фактически определялась индивидуально лечащим врачом. При ретроспективном анализе пациенты распределились следующим образом:  $< 100$  мг ( $n = 7180$ ), 100 мг ( $n = 4961$ ), и  $> 100$  мг ( $n = 3454$ ). В целом не было обнаружено различий в эффективности или безопасности этих дозы АСК. Тем не менее в подгруппе пациентов, рандомизированных в группу клопидогрела, была тенденция к снижению эффективности и увеличению побочных эффектов при сочетании с более высокими дозами АСК. Авторы исследования пришли к выводу, что более низкие дозы АСК

(75–81 мг/сут) могут оптимизировать эффективность и безопасность для пациентов, нуждающихся в длительной терапии, особенно при использовании комбинации с клопидогрелом [28].

Стоит ли отдавать предпочтение кишечнорастворимым или буферным формам АСК? В настоящее время нет достоверных данных, говорящих о различиях во влияниях на риск кровотечений между простыми формами АСК и кишечнорастворимыми или буферными (содержащими антацид) формами. Последние были созданы для снижения риска диспепсий на фоне длительного приема АСК и, как следствие, улучшения приверженности лечению. В некоторых работах были показаны преимущества комбинации АСК с гидроксидом магния в одной таблетке [29, 30], так называемой «буферной формы» АСК, в отношении развития гастропатий. Также



Синергизм  
усилий  
в борьбе  
с артериальной  
гипертензией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией<sup>1\*</sup>
- 24-часовое действие при хорошем профиле переносимости<sup>1</sup>
- Кардиопротекция за счет контроля АД и ЧСС с высокой степенью эффективности<sup>1-4</sup>
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)<sup>2</sup>

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, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитомы (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. ЛП-001137 от 03.11.2011. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Дата выхода рекламы: декабрь 2015.

есть данные, свидетельствующие о том, что в целом при приеме буферных форм АСК потребность в антисекреторных препаратах ниже, чем при приеме кишечнорастворимых форм (рис. 4) [31].

Как минимизировать риск кровотечений при длительном назначении АСК? Безусловно, при приеме любых дезагрегантов возрастает риск кровотечений, и врач не может не учитывать факторы, увеличивающие такую вероятность: возраст более 60 лет, язвенную болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, выраженную почечную и/или печеночную недостаточность, прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Как известно, пациенты при возникновении болей в суставах или позвоночнике зачастую сами назначают себе НПВС. Чрезвычайно важно предупредить пациента о том, что совместное применение АСК и НПВС может увеличить риск кровотечений до 4 раз [32]. Если существует объективная необходимость в приеме НПВС, то считается, что в наименьшей степени влияет на риск кровотечений ибупрофен, во всяком случае в дозе до 1200 мг/сут [33]. Кроме того, назначение минимальных из действующих доз — 75–81 мг АСК — также может быть рассмотрено как профилактическая мера [24, 34]. Зачастую в клинической практике для снижения риска кровотечений заменяют АСК на клопидогрел. Степень обоснованности такой замены неочевидна, особенно при условии значительного повышения стоимости лечения. В исследовании CAPRIE, где изучалось влияние АСК и клопидогрела на риск ишемических событий, частота геморрагических осложнений при приеме клопидогрела составила 9,27%, а на фоне применения АСК — 9,28% (p = 0,98) [35]. При этом доза клопидогрела была 75 мг/сут, а АСК — 325 мг/сут. В Совместном документе Американского Общества гастроэнтерологов и Американской Ассоциации сердца замена АСК на клопидогрел для уменьшения риска рецидива язвенного кровотечения отнесена к нереконструируемым стратегиям. У пациентов высокого риска предпочтение стоит отдавать комбинации АСК с ингибитором протонной помпы [34]. В этом Консенсусе представлена концепция ведения пациентов, нуждающихся в дезагрегантной терапии и имеющих высокий риск гастропатий (рис. 5).

## Заключение

Несмотря на успехи медицинской науки в последние десятилетия, в реальной практике ее достижения используются не в полной мере. Одним из печальных примеров может быть АСК, казалось бы, одно из наиболее изученных и доступных медикаментозных средств в мире. Его польза во вторичной профилактике ССО не подвергается сомнениям. В настоящее время накоплено немало данных об эффективности АСК у пациентов высокого риска и в первичной профилактике. Тем не менее недостаточное назначение, несоблюдение режима приема или прекращение применения АСК не являются редкостью и имеют большое клиническое значение. Повышение осведомленности о масштабах неправильного использования АСК и консолидация усилий по его предотвращению может в значительной степени повлиять на ССЗ и смертность, а возможно, также и на риск развития онкологических заболеваний.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании ООО «Такеда Фармация». / The publication is supported by Takeda Pharmaceuticals.

## Список литературы / References

- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
- ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6), прил. 4: 37 с. [Russian Cardiological Society. Guidelines on management of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6), Suppl. 4: 37 p. In Russian].
- Bhatt D, Eagle K, Ohman E, Hirsch A, Goto S, Mahoney E et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *J Am Med Assoc*. 2010;304(12):1350–1357.
- Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for CVD prevention. *Can Fam Physician*. 2013;59(1):55–61.
- Fiscella K, Winters P, Mendoza M, Noronha G, Swanger C, Bisognano J et al. Do clinicians recommend aspirin to patients for primary prevention of cardiovascular disease? *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):155–160.
- Biondi-Zoccai G, Wu Y, Serrano C, Frati G, Agostoni P, Abbate A. Aspirin underuse, non-compliance or cessation: definition, extent, impact and potential solutions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015;182:148–154.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129–135.
- Ridker P, Cook N, Lee I, Gordon D, Gaziano J, Manson J et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1293–1304.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396–404.
- Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209–216.
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2014;312(23):2510–2520.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, Warnold I et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301–2307.
- Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Resources/ForYou/Consumers/ucm390574.htm>
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg J, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):319–327.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701.
- De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *J Am Med Assoc*. 2012;307(21):2286–2294.
- ClinicalTrials.gov. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. NCT00135226. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135226>
- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087.
- Available from: <http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk/>
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–26. [Russian Society of HTN. Russian Cardiological Society. Guidelines on management of HTN. *Systemnye Gipertenzii = System Hypertensions*. 2010;3:5–26. In Russian].
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.

23. Antiplatelet Trialist' Collaboration metaanalyse of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324(6921):76–81.

24. Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J, Jolly S, Joyner C, Granger C et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376 (6948):1233–1243.

25. Fang J, George M, Gindi R, Hong Y, Yang Q, Ayala C et al. Use of low-dose aspirin as secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults (from the National Health Interview Survey, 2012). *Am J Cardiol.* 2015;115 (7):895–900.

26. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003.

27. Peters R, Mehta S, Fox K, Zhao F, Lewis B, Kopecky S et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108 (14):1682–1687.

28. Steinhubl S, Bhatt D, Brennan D, Montalescot G, Hankey G, Eikelboom J et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):379–386.

29. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакол. тер.*, 2004;13 (3):1–4 [Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of main and adverse effects of different acetylsalicylic acid formulations. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2004;13(3):1–4. In Russian].

30. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В., Агафонова Н. А., Иванов А. Н., Богомолова Е. А. и соавт. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2013;(71):145–150. [Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, Agafonova NA, Ivanov AN, Bogomolova EA. Effects of acetylsalicylic acid formulations on morphological and functional state of gastric mucosa among older cardiologists patients. *Serdtshe = Heart.* 2013;(71):145–150. In Russian].

31. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Therap.* 2014;52 (3):181–191.

32. Abraham N, Hartman C, Castillo D, Richardson P, Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):323–332.

33. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–1075.

34. Bhatt D, Scheiman J, Abraham N, Antman E, Chan F, Furberg C et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1502–1517.

35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329–1339.

#### Информация об авторе:

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, заместитель директора Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова».

#### Author information:

Yana A. Orlova, MD, PhD, Deputy Director, Clinic of M. V. Lomonosov Moscow State University.

# Леркамен®

лерканидипин

Леркамен® – первый лерканидипин,  
зарегистрированный в России\*



Информация для специалистов здравоохранения. Отмускисается по рецепту врача  
RU\_Lerc\_1\_2015\_V2\_Poster\_23.04.2015

## Лерканидипин – эффективное снижение АД и хорошая переносимость<sup>1,2,3</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®.** МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридиновый антагонист кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** 10–20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, заливая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы, галактозы, беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** препарат хорошо переносится; редко: эффе́кты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной», блок Б  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>  
Подробная информация о препарате содержится в инструкциях  
по медицинскому применению от 11.09.2014 и 1.12.2014

\* Даты гос. регистрации: Леркамен® 10 от 07.09.2009  
и Леркамен® 20 от 01.09.2008 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>)

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002, 11: 95-100  
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006, 60(11): 1364-1370  
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

по лицензии RECORDATI

